FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 - N° 34

CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE L'AMYLOSE RÉNALE
A PROPOS DE 29 OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Février 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Mademoiselle BRUNAT Nelly

née le 29 Août 1936

à Lyon

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0030

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie A
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
CHAMBON	Clinique organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie

MM.	PEYCELON	Pathologie chirurgicale
	GIRARD Parcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
	GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie & écologie sociale
	MONNET	Bactériologie
	BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
	CHATONNET	Physiologie B
	GUINET	Clinique endocrinologique
	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
	FREIDEL	Clinique stomatologique
	X ...	Histologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER J. François	Physiologie
	DORCHE	Technologie pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	ROMAN	Parasitologie
	CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
	PERROT	Chimie organique et toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine

MM.	FEROLDI	Anatomie pathologique
	CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
	DUROUX	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	DUMONT	Histologie
	THIVOLET	Hygiène
	GARIN	Parasitologie
	MORET	Physique
	BOUCHET	Anatomie
	TOMMASI	Anatomie pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie expérimentale
	FAVRE-GILLY	Hématologie

Pharmacie

MM.	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	MALLEIN	Chimie analytique
	GRAS	Chimie biologique
	PEYRIN	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. PONT	Médecine générale
VIGNON	Médecine générale
REVOL	Médecine générale
PLAUCHU	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale
MARION	Chirurgie générale
MICHAUD	Chirurgie générale
JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale
SAUTOT	Chirurgie générale
GUILLEMIN	Chirurgie générale
BURTHIAULT	Obstétrique
GIGNOUX	Oto-Rhino-Laryngologie
FRANCOIS	Pédiatrie
DEVIC	Médecine générale
DESPIERRES	Médecine générale
de MOURGUES	Chirurgie générale
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
COLIN	Médecine légale
TOLOT F.	Médecine du travail
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DUMONT	Obstétrique
BONAMOUR	Ophtalmologie
DURAND	Urologie
GARDE	Médecine générale
PERRIN	Médecine générale
LARBRE	Médecine générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MARET	Chirurgie générale
DESCOTES	Chirurgie générale
CHASSARD	Electro-radiologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
HUGONNIER	Ophtalmologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
KALB	Pneumo-Phtisiologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

Pr PAUPERT-RAVAULT
Pr GUICHARD
Pr TRAEGER
Pr Agrégé TOMMASI

A mes parents,

A mes soeurs Kate et Maud,

A mon frère William et Catherine

A Mademoiselle le Docteur J. SCHOEN

A Mademoiselle E. MOUNIER

A toute ma famille

Ils m'ont entourée tous d'une profonde affection.

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur P.P. RAVAULT

Il m'a toujours accueillie avec la plus grande bienveillance et je garde un souvenir reconnaissant de mon premier stage dans son service.

J'ai eu la joie d'être son externe et j'ai pu apprécier la richesse de son enseignement et la profondeur de son jugement.

Il me fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il me soit permis de lui exprimer ma vive gratitude et l'expression de ma très respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur A. GUICHARD,

Son enseignement m'a permis de découvrir sa grande culture et l'originalité de sa pensée.

Je le remercie de l'intérêt qu'il a bien voulu manifester pour ce travail et l'assure de mon respectueux dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. TRAEGER,

Comment ne pas lui être profondément reconnaissante pour son accueil très bienveillant dans son service et pour l'orientation qu'il a bien voulu me donner au début de ma carrière médicale.

Il a accepté de me confier le sujet de cette thèse et je souhaite que ce travail ne l'ait pas trop déçu, ayant apprécié la précision de son esprit et admiré le rayonnement de sa pensée.

A Monsieur le Professeur Agrégé TOMMASI,

Qu'il me soit permis de lui dire ma reconnaissance pour avoir accepté de juger cette thèse et ma respectueuse gratitude pour tout ce que j'ai appris auprès de lui.

A Monsieur le Professeur Agrégé D. FRIES,

Il m'a guidée et soutenue dans l'élaboration de ce travail. Ses conseils m'ont été indispensables et je l'en remercie profondément.

Qu'il soit assuré de ma sincère reconnaisance.

A Monsieur le Docteur Y. MANUEL,

Je lui sais gré d'avoir bien voulu se charger de l'étude des électrophorèses et je l'en remercie vivement.

A Madame KOLHER et à Mademoiselle CARRIAZZO,

Avec tous mes remerciements pour leur aide souriante et dévouée.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur P. WERTHEIMER,

Monsieur le Docteur L. MANSUY,

Monsieur le Professeur Agrégé G. BONAMOUR,

Monsieur le Professeur E. POLLOSSON,

Monsieur le Professeur A. BERTOYE,

Monsieur le Professeur P. CROIZAT,

Monsieur le Professeur P.P. RAVAULT,

Monsieur le Docteur G. ROMAGNY.

Je garde de tous ces Maîtres universitaires et hospitaliers le souvenir le plus reconnaissant.

A mes Conférenciers d'Externat,

Messieurs les Docteurs METAIS, MESTRALLET
et TRILLET.

A mes Camarades d'Externat,

A tous mes Amis,

Madame F. GILLET

Hélène CAUSSE et Marie-Claire GUERS.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'AMYLOSE RENALE

A PROPOS DE 29 OBSERVATIONS ANATOMO-CLINIQUES

INTRODUCTION

OBSERVATIONS

CHAPITRE I - Les étiologies

I. Amylose secondaire

A - Les différentes causes :

1. Affections suppuratives

2. Affections non suppuratives
   Rhumatismes
   Collagénoses
   Maladie périodique
   Cancer
   Syphillis

B - L'association de différents facteurs

C - La date d'apparition de l'amylose

D - La fréquence de l'atteinte rénale.

II. Amylose primitive

III. Le rôle du terrain

IV. Les facteurs favorisants.

CHAPITRE II - Etude clinique

I. L'atteinte rénale
   . protéinurie isolée
   . syndrome néphrotique
   . insuffisance rénale

II. Les signes de diffusion
   . hépatomégalie
   . splénomégalie
   . les autres localisations.

III. Evolution

IV. Traitement

CHAPITRE III - Les éléments du diagnostic

Les étiologies

L'examen clinique

Les perturbations biologiques

L'épreuve au Rouge Congo

Les ponctions-biopsies.

CHAPITRE IV - Anatomie-pathologique

A. Données de la littérature

I. La substance amyloïde :
- nature chimique
- morphologie
- propriétés tinctoriales

II. L'atteinte rénale
- en microscopie optique
- en microscopie électronique
  - rappel histologique
  - topographie des lésions

III. Au niveau des autres organes

B. Données personnelles

CHAPITRE V - Pathogénie

AMYLOSE PRIMITIVE - AMYLOSE SECONDAIRE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La maladie amyloïde est caractérisée par la présence dans certains tissus d'une substance amorphe présentant des affinités tinctoriales spécifiques.

Cette définition, d'ordre strictement histologique, semblerait cerner le problème d'assez près. En réalité, malgré la connaissance ancienne de cette maladie, et malgré l'accumulation de nombreux travaux, la maladie amyloïde reste un point encore obscur de la médecine. Périodiquement sont publiés des travaux d'ensemble faisant le point de la question, sans que, il faut bien le reconnaître, aucun apport décisif n'apparaisse clairement ...

Notre travail n'a d'autre ambition que d'être une nouvelle mise à jour, en envisageant plus particulièrement la localisation rénale de la maladie, et en nous basant sur l'étude de 29 observations anatomocliniques réunies dans le service de notre Maître, le Pr Agrégé TRAEGER.

Après l'étude de nos observations seront successivement envisagés les aspects cliniques, anatomiques et pathogéniques de cette affection, en s'efforçant de mettre l'accent sur les éléments pratiques qui permettront de suggérer, puis d'affirmer le diagnostic d'amylose rénale, et en essayant de dégager les acquisitions récentes qui permettent de donner à l'amylose son caractère d'actualité incontestable avec, en particulier, la délicate distinction entre amylose secondaire et amylose primitive.

HISTORIQUE

Un bref rappel historique permettra de mieux mesurer le long cheminement de nos connaissances sur la maladie amyloïde.

Les fondateurs de la maladie sont essentiellement :

- PORTAL qui, en 1813, observe pour la première fois la présence de substance amorphe dans certains viscères, en particulier le foie.
- ROCKITANSKI qui établit les rapports existant entre cette "dégénérescence lardacée" et la cachexie des malades suppurants chroniques.
- MECKEL qui après avoir décrit en 1816 la localisation rénale de la maladie, découvre quelques années plus tard la réaction iodo-sulfurée de cette substance : les dépôts prennent une coloration brune avec l'iode.
- Et VIRCHOW, se basant sur cette propriété, propose le terme de dégénérescence amyloïde, par analogie avec l'amidon. Bien que cette appellation soit erronée, elle est encore actuellement en usage.

- Du point de vue clinique, WILKS et LETULLE définissent et individualisent le syndrome rénal tout en confondant amylose et néphrite, et il faut attendre WIDAL en 1900 pour séparer nettement les deux affections.
- KINDBERG en 1913, par ses travaux sur le rein tuberculeux, précise la fréquence de la maladie amyloïde chez les bacillaires.
- BENHOLD et PAUNZ en 1923, par la découverte de l'épreuve au rouge Congo apportent un élément important pour le diagnostic.
- ABRAMI en 1931 précise les modalités cliniques de la maladie et montre que l'amylose rénale n'est jamais associée à des lésions de néphrite, mais peut revêtir l'aspect d'un mal de Bright et évoluer de la même façon.
- La thèse de LABRO, la même année, retrace ces différentes étapes et rassemble les observations publiées jusqu'alors dans la littérature.

Depuis cette époque, les publications se multiplient. DALHIN, MILLIEZ, BERO rassemblèrent de nombreux cas d'amylose rénale, et une réunion de la société de Néphrologie est consacrée à cette question en 1958.

Tout récemment, la thèse de PALUS constitue une remarquable mise au point de la question.

Dans toutes ces publications, l'accent est essentiellement mis sur la fréquence de l'affection qui, malgré la diminution de certaines étiologies classiques, fait de l'amylose rénale un problème quotidien en pratique néphrologique; et sur la progression des cas d'amylose étiquetée "primitive"; enfin sur la grande valeur de la ponction biopsie rénale qui permet de déceler des amyloses cliniquement insoupçonnées et de mieux étudier anatomiquement la surcharge amyloïde.

- Du point de vue anatomique, les premières tentatives de préciser l'histochimie de la substance amyloïse remontent à KEKULE, ODDI puis HAAS. Ces auteurs étudient sa composition chimique et pensent qu'il s'agit d'une combinaison d'acide chondroïtine sulfurique avec une protéine. BRAUNSTEIN, COHEN et CALKINS vont réfuter cette conception et préciser ses principaux constituants.

Dans ces dernières années, si les progrès ne furent pas très considérables en ce qui concerne la nature même de cette substance, du moins les études en microscopie électronique (FARQUHAR, MOVAT-SPIRO, CAROLI - MERIEL) ont précisé le siège exact du dépôt pathologique au niveau du parenchyme sériel : la substance amyloïde se dépose au contact de la membrane basale glomérulaire et de là va progresser, envahissant progressivement les anses capillaires, puis tout le flocculus; l'accord n'étant d'ailleurs pas fait sur les lésions de la membrane basale. Est-ce une dégénérescence de la membrane ou une destruction ultérieure par les dépôts amyloïdes ?

- Du point de vue pathogénique, certaines données récentes sont intéressantes à mentionner, depuis que BOUCHARD et CHARDIN réalisèrent la première amylose expérimentale en injectant à l'animal du pus de malades porteurs de lésions amyloïdes. Aux deux théories classiques : théorie du dépôt des protéines circulantes et théorie de la formation in situ s'est ajoutée l'inévitable mais séduisante théorie immunologique, en faveur de laquelle s'inscrivent la mise en évidence d'un terrain particulier de type "allergique" rencontré souvent chez ces malades, et les résultats des techniques modernes utilisant les protéines marquées par des substances fluorescentes (VASQUEZ - DIXON).

Quant au difficile problème : amylose secondaire - amylose primitive, si c'est WILD qui est habituellement reconnu comme ayant rapporté en 1886 le premier cas d'amylose sans maladie prédisposante et de localisation inhabituelle, c'est surtout LUBARSH qui, en 1925, modifie l'aspect traditionnel de la maladie en individualisant deux formes d'amylose :

= L'amylose pluriviscérale hépato-splénorénale, classiquement secondaire aux suppurations chroniques et l'amylose primitive systématisée, caractérisée par :

- l'absence de toute affection à l'origine de la dégénérescence,
- ses localisations particulières : la substance amyloïde se dépose de façon prédominante dans les tissus mésenchymateux: peau, muscles striés, coeur surtout, les organes atteints dans l'amylose classique étant alors respectés (rein, foie, rate), et peut se déposer sous forme de nodosités macroscopiques ou microscopiques,
- ses propriétés tinctoriales différentes : elle réagit de façon plus ou moins constante aux colorations spéciales.

Cependant il est très difficile de maintenir une telle dualité. En effet il est de plus en plus courant d'observer des intrications entre les diverses localisations typiques ou primitives.

MATTHEWS, SPAMUEL, BOULET, RANDERATH, BRIGGS ont rapporté des observations d'amylose primitive systématisée s'associant à une atteinte viscérale, rénale essentiellement. Inversement, très fréquemment des amyloses secondaires peuvent avoir des localisations atypiques, cardiaques en particulier (CONTE, VELTI, LINDSAY, FRULHING, DALHIN, JACKSON).

De même l'association de plus en plus fréquente de l'amylose atypique avec une maladie de Kalher pose des problèmes nosologiques, et la multiplicité des termes utilisés pour décrire les différentes variétés de localisations des dépôts amyloïdes montre bien les difficultés rencontrées dans toute tentative de classification.

C'est ainsi que de nombreuses classifications ont été proposées :

ROSEMBLUM (1936) distingue :

- l'amylose primitive ou idiopathique diffuse ou localisée,
- l'amylose secondaire diffuse ou localisée.

KING, se basant sur les localisations anatomiques, décrit :

- l'amylose typique associée ou non (rapportée alors le plus souvent comme une amylose primitive),
- l'amylose atypique secondaire ou primitive.

Enfin DALHIN isole trois formes d'amylose :

- primitive, systématisée, focale ou tumorale,
- associée à une maladie de Kalher : systématisée, focale ou tumorale,
- secondaire.

De GRACIANSKY, en 1952, fait une classification clinique :

- amylose généralisée II
- amylose primitive systématisée,
- amylose strictement localisée à la peau.

SYMMERS, 1956 :

- amylose généralisée avec maladie prédisposante,
- amylose généralisée non associée,
- amylose localisée.

C'est dire les difficultés d'un essai de classification. On a pensé que les critères histo-chimiques plus constants, pourraient différencier les diverses formes d'amylose, mais en fait, ils ne montrent que la variété des substances amyloïdes et peut-être le problème sera-t-il résolu lorsque sera élucidé le mystère de sa pathogénie.

Quoiqu'il en soit, il nous a paru possible d'isoler au sein de la maladie amyloïde généralisée primitive ou secondaire, un syndrome "amylose rénale". En effet lorsqu'il existe une atteinte rénale, elle conditionne en grande partie le tableau clinique et l'évolution de la maladie, ce qui permet d'en faire une entité clinique et anatomique.

Ce bref rappel de l'histoire de la maladie amyloïde montre les points qui, après l'exposé de nos observations, méritent d'être tout spécialement discutés.

-=-=-=-=-=-

OBSERVATIONS

A - AMYLOSES SECONDAIRES

- OBSERVATION N° 1 - (Fay ... N° 3260)

Homme de 39 ans, quincailler, adressé pour suspicion d'amylose rénale chez un bacillaire.

I. A.P. Tuberculose apicale ulcérée découverte en 1945. Collapsothérapie extrapleurale droite puis gauche. 10 ans plus tard, pleurectomie droite qui entraîne une suppuration étendue et interminable de la paroi avec, depuis, un écoulement par la fistule lors des poussées infectieuses bronchitiques.

Lors de son hospitalisation, les lésions sont à peu près stabilisées et les bacilloscopies sont négatives: les radiographies pulmonaires montrent des nodules calcifiés sous-claviculaires gauches, des séquelles extrapleurales droites avec pachypleurite et un coeur volumineux avec aorte déroulée traduisant une insuffisance ventriculaire droite secondaire à un coeur pulmonaire chronique.

II. L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique ayant débuté en 1957 par la découverte d'une protéinurie isolée et qui se complète trois ans plus tard par l'apparition d'un oedème volumineux des membres inférieurs. Alb=4,5 gr°/oo. S/G=0,83.

A l'entrée, en septembre 1960, le syndrome néphrotique est clinique et biologique, volumineux oedème des membres inférieurs, lame d'ascite.

Protéinurie à 0,88 gr par 24 h.
Electrophorèse : PT = 66 gr °/oo ALB = 41,4 % α_1 = 5,1
α_2 = 14,9 β = 18,8 γ = 19,8

Immuno. et gel d'amidon: pas d'anomalies importantes. A la limite, on peut parler d'une augmentation de la ligne Beta 2 A retrouvée à un 2ème examen.

L'azotémie est normale : Urée = 0,29 gr °/oo
Ionogramme : Cl = 84 meq Na = 142 meq K = 2,90 meq
RA = 78 vol. Hem = 55 % PT= 39 °/oo

Il faut noter toutefois l'hypokaliémie.

Mais les épreuves fonctionnelles rénales sont perturbées :
Diurèse = 1 litre
Clearance : urée 39 cc/min.
" créatinine = 88

Il n'y a pas d'atteinte tubulaire; la chromatographie des acides aminés est normale.

Le sédiment urinaire montre la présence de corps biréfringents (Addis = H: 10400).

Les U.I.V. sont normales. Le rein gauche est un peu volumineux.

Les examens complémentaires donnent les renseignements suivants :
Il n'y a pas d'anémie NF normal GR: 5.170.000 GB : 7.800 HG: 15,3 VG : 1,04 PN : 71 % L = 14 + MM = 15 = 29 %
L'ex. cardiovasculaire est normal. TA = 11/7,5. Le F.O. est normal.

Le foie est perçu à deux travers de doigt, légèrement douloureux. Prothrombine 70 %.

La rate n'est pas perçue.

Les épreuves surrénaliennes sont perturbées :

17 cetos = 1,25 mg par 24 h. Cortisone = 2,1 mg par 24 h.

Présence de signes d'inflammation: Protéine C = ++ Fibrinogène = 10 gr %.

III. L'étiologie de cette atteinte rénale est rapportée à une amylose: en effet, le syndrome néphrotique typique sans insuffisance rénale marquée chez un ancien bacillaire est en faveur d'un tel diagnostic, bien que l'épreuve au Rouge Congo soit négative (47% en une heure). L'hépatomégalie discrète et l'atteinte surrénalienne sont peut-être l'expression d'une diffusion du processus amyloïde.

IV. Evolution - On met le malade à un traitement par les diurétiques, les toni-cardiaques, plasma et sang, mais loin de s'améliorer son état s'aggrave, et 13 jours après son entrée dans le service, il décède dans un tableau de choc irréversible et de grande insuffisance respiratoire.

V. Examen anatomique.

Macroscopie :

Thorax : le poumon gauche est normal; l'extrapleural droit rend difficile l'examen du poumon sous-jacent. Il existe des adhérences péricardiques, mais qui se laissent facilement dilacérer au doigt.

Abdomen: les reins sont rouges, de taille normale. Le foie de taille normale, de coloration blanchâtre, présente à la coupe un aspect amyloïde. Il n'y a rien à signaler par ailleurs.

Microscopie :

Rein: il existe une infiltration amyloïde de tous les glomérules, d'importance variable. Certains glomérules n'ont qu'un empâtement, un épaississement de la membrane basale capillaire, alors que d'autres, plus touchés, présentent un aspect lobulé avec dépôts plus ou moins circonscrits de substance amorphe, floue, effacée à la gomme et dépourvue de noyaux.

Tous les vaisseaux de petit et de moyen calibre sont le siège d'une surcharge amyloïde épaississant leur paroi, infiltrant la tunique moyenne.

Pas d'amylose au niveau des tubes; et l'on peut simplement noter une légère dilatation des tubes contournés et la présence d'un certain nombre de cylindres hyalins.

Le tissu interstitiel présente une infiltration amyloïde discrète sous forme de petites plages de substance prenant les colorations spécifiques entre les tubes de la médullaire.

Foie : il existe une fibrose des espaces portes, sans tendance annulaire mais à caractère insulaire; et on découvre une petite plage de substance amyloïde s'infiltrant entre les hépatocytes, au contact d'un granulome inflammatoire; tous les vaisseaux des espaces portes sont aussi le siège d'une surcharge amyloïde.

La rate est normale.

Surrénales : énorme infiltration amyloïde de la fasciculée spongiocytaire et de la réticulée, détruisant toute structure; les artérioles de la capsule sont également infiltrées.

Le poumon est congestif, fibroanthracosique sans lésions spécifiques. Le coeur présente une discrète infiltration amyloïde de la paroi des petits vaisseaux coronaires. Rien à signaler par ailleurs.

Pancréas : discrète surcharge amyloïde des petits vaisseaux.

En résumé : Tuberculose excavée avec suppuration interminable d'une fistule pleurale pariétale chez un homme de 39 ans. Installation d'une insuffisance ventriculaire droite. Protéinurie isolée puis associée à un syndrome néphrotique depuis 3 ans. Amylose pratiquement certaine. Evolution rapide malgré la thérapeutique vers l'insuffisance respiratoire et la défaillance cardiaque. Confirmation anatomique de l'amylose.

- OBSERVATION N° 2 - (Bou ... N° 2411)

Homme de 34 ans adressé par le service de pneumophtisiologie pour suspicion d'amylose.

I. A.P. - Tuberculose pulmonaire ancienne avec abcès froid. A son arrivée en France, il y a un an, on notait une cavité détergée du sommet droit, non évolutive, avec bacilloscopies négatives. Actuellement la caverne du sommet paraît fixée mais il existe une petite suppuration, le malade expectorant environ $\frac{1}{2}$ crachoir par jour.

II. L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique clinique et biologique, avec petite insuffisance rénale, dont la première manifestation remonte à mars 1959 et reste inchangée depuis cette date malgré la thérapeutique.

A l'entrée, en décembre 1959, on constate ce syndrome néphrotique :
Oedème des membres inférieurs
Protéinurie à 12 gr par 24 h.
Electrophorèse urinaire : Alb = 34,6% α_1 = 1,8 α_2 = 5
β = 8,3 γ = 34,1
Protéinémie à 44 gr °/oo avec S/G = 0,55
Electrophorèse montre : Alb = 18,1% α_1 = 11,4 α_2 = 6,1 + 10,3 + 20,3%
β_1 = 2,5% β_2 = 4,5% γ = 17%
Les lipides = α lipoprotéines = 19,3 % β liproprotéines = 80,7
Cholestérol = 4,50 gr %

L'insuffisance rénale est marquée :
Azotémie élevée : 1 gr °/oo
Perturbation de l'ionogramme : hypokaliémie importante
K = 2,90 meq °/oo CL = 109 meq °/oo
NA = 138 meq °/oo RA = 48,4 vol
Hem = 36 Ca = 87 mg
Ph = 70 mg
Epreuves rénales perturbées : Diurèse à 1800 cc. Clearance créatinine à 31, mais surtout existence d'un syndrome tubulaire : fuite urinaire du glucose :
. glycosurie = 8,4 gr par 24 h. - seuil rénal minimum : 0,64 - TmG corrigé pour la surface = 6 - L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale.
. Hyperaminoacidurie globale considérable, sans éléments prédominants.
. Hypokaliémie qui est expliquée par une fuite rénale (il n'existe ni vomissements ni diarrhée) confirmée par le bilan potassique pratiqué et les épreuves tubulaires perturbées.
L'étude du sédiment urinaire montre la présence d'une leucocyturie :
Addis = (H 4.300/mm GB = 21.500/mm).
Les U.I.V. pratiquées avant l'hospitalisation ne montrent aucune imprégnation.

III - L'étiologie de cette insuffisance rénale avec syndrome néphrotique est rapportée à une amylose. En effet de nombreux faits viennent étayer ce diagnostic : les antécédents du malade, l'épreuve au Rouge Congo positive (75% de fixation après 30 min., 87% après une heure), l'absence de tout retentissement cardiovasculaire dans une insuffisance rénale tout de même marquée (TA = 8/4, auscultation cardiaque normale) et l'existence d'une diffusion probable de l'infiltration amyloïde: si le foie n'est pas perçu (tests hépatiques normaux mais prothrombine = 65%), la rate est nettement perceptible, ferme, un peu douloureuse. De même l'atteinte surrénalienne peut être le fait d'une surcharge amyloïde, aussi bien qu'un simple épiphénomène au cours d'une insuffisance rénale : 17 hydroxycorticostérones plasmotiques (Samuel et Nelson), 37,5 mg %. - Urines : 17 cetosstéroïdes = 0,9 mgr par 24 H. - Cortisone (Porter et Silber) = 4,5 mg par 24 heures.

L'examen anatomique confirme le diagnostic. PBR = Amylose.

IV - Evolution de ce malade va être rapidement fatale.

L'insuffisance rénale se décompense progressivement, malgré le traitement antibiothérapie, rééquilibration humorale. Et, un mois après son hospitalisation, le malade décède dans un tableau de grande insuffisance rénale avec azotémie = 3 gr, et collapsus irréversible.

V - Examen anatomique -

PBR : les colorations standards montrent la présence de 3 glomérules sur le fragment prélevé. Un des glomérules a subi la transformation hyaline totale et présente un aspect en pain à cacheter. Dans les deux autres, les lésions sont majeures. Il n'est plus possible de reconnaître la structure du flocculus, il est totalement envahi par des nodules de substance amyloïde au sein desquels persistent quelques noyaux altérés.

La surcharge est aussi importante au niveau du système vasculaire, infiltrant la media des artérioles afférentes.

Dans la médullaire, la fibrose interstitielle est marquée, entourant, comprimant des tubes atrophiés ou dilatés dont l'épithélium desquame.

Il n'a pas été possible de faire les colorations spécifiques.

. Macroscopie .

L'examen des poumons montre une symphyse pleurale droite et la caverne du sommet.

Le coeur est normal. Le foie, de volume normal, présente quelques petites masses caséeuses.

Les reins sont de volume normal, de coloration un peu pâle.

R.A.S. par ailleurs.

. Microscopie .

Rein : comme le laissait prévoir la PBR, l'infiltration amyloïde est majeure, atteignant tous les glomérules. Le tiers environ présente d'ailleurs un aspect en pain à cacheter. Les autres sont profondément atteints, le flocculus est totalement pris en masse, d'aspect lobulé.

Le tissu interstitiel est le siège d'une infiltration lymphocytaire diffuse et modérée. Au niveau de la médullaire, entre les tubes, il existe des plages de substance amyloïde.

Les tubes montrent les mêmes lésions qu'à la PBR; en outre la coloration au Rouge Congo, associée à l'étude en lumière polarisée, permet de noter une infiltration amyloïde de la vitrée des tubes distaux.

Foie : infiltration amyloïde des vaisseaux des espaces portes.
R.A.S. par ailleurs.
Myocarde : infiltration amyloïde vasculaire.
Pancréas : amylose artériolaire.
Surrénales : graisse avec artérioles amyloïdes sans parenchyme surrénalien visible.
L'estomac : normal - Grêle : autolysé.
Rate : amylose vasculaire.

En résumé : Tuberculose pulmonaire [illegible] évolutive chez un homme de 34 ans.
Syndrome néphrotique avec insuffisance rénale importante d'apparition récente, s'accompagnant d'un syndrome tubulaire. Amylose rénale confirmée par la PBR. Evolution rapidement fatale en 10 mois dans un tableau de grande insuffisance rénale.

- OBSERVATION N° 3 - (Toun ... N° 3227)

Nord-Africain de 29 ans, adressé pour protéinurie.

I.- A.P. -
. Tuberculose pulmonaire découverte en 1957 et pour laquelle on pratique un pneumothorax gauche.
. En Avril 1959 hospitalisation pour bacilles tuberculeux, excavés, des deux sommets. On fait : streptomycine, Rimifon.
. En Juin 1960 : hémoptysie sévère qui oblige le malade à rester 3 mois à l'hôpital de Marseille.
Actuellement les bacilloscopies sont positives et les images pulmonaires persistent, importantes.

II - L'atteinte rénale se traduit, en juin 60, par un syndrome néphrotique, avec oedèmes, protéinurie massive (passant rapidement de 0,90 gr à 9 gr °/₀₀).
Et à l'entrée, en octobre 60, on retrouve ce syndrome néphrotique inchangé:

a) oedèmes des membres inférieurs et des lombes;

protéinurie : 5 gr par 24 h. avec
Electrophorèse des urines : Alb = 41,2% [illegible] = 2,6% α_2 = 12,7%
β = 16% [illegible] = 3,5%
Gel amidon : énorme tache de sérum Alb confluente avec les β globulines. Il existe une ligne très nette au niveau de α_2 lente et plusieurs lignes au niveau des haptoglobines.
Dans le sang : PT = 42 gr °/₀₀ S = 20 [illegible] S/G = 0,92
Electrophorese : Alb = 29,6% [illegible] = 3,3
α_2 = 31,6% β = 18,3% [illegible] = 16,6%
Gel d'amidon :
Sérum : diminution massive de l'albumine
augmentation importante du seromucoïde lourd et des Haptoglobines
très forte diminution des γ globulines
Lipémie = 11,8 gr °/₀₀ - lipoprotéines totales = 8,7%
" " = 91,3%

Cholestérol = 4 gr °/oo
Kunkel = 160 u. v.

b) Il n'y a pas d'insuffisance rénale :
urée = 0,21 gr °/oo
Clearance urée = 111 cc par minute
créatinine = 132 cc par minute
diurèse = 1 litre.
Il faut pourtant noter :
une calcémie = 75 mg °/oo une phosphore = 90 mg °/oo
et une hypotonie plasmatique
Cl = 78 meq Na = 128 meq
le reste du ionogramme étant normal
K = 3,20 meq RA = 60 vol. Hem= 42 %

c) L'U.I.V. pratiquée est normale.
Le sédiment urinaire est modifié par une hématurie macroscopique.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est rapportée à une amylose.
Etant donné les antécédents bacillaires du malade,
l'épreuve au Rouge Congo positive = 84% de fixation en 1 heure
et les signes d'accompagnement : troubles digestifs - diarrhée,
on recherche alors des signes de diffusion, mais tous les examens sont normaux :
- le foie et la rate ne sont pas perçus à l'examen abdominal
Prothrombine = 82 %
- l'examen cardiaque est normal. TA = 10/6
- l'examen du sang est normal. Pas d'atteinte surrénalienne
cortisone = 5 mg °/oo
17 cetos = 7,20 mg par 24 h.

IV - L'examen anatomique - PBR -
On trouve 15 glomérules sur le fragment examiné, tous infiltrés de façon diffuse, mais relativement discrète : des dépôts amyloïdes se font sur la paroi interne de la membrane basale des capillaires, obstruant les anses capillaires, cependant un grand nombre de celles-ci restent encore perméables.
Les vaisseaux sont le siège d'une surcharge amyloïde, prédominante au niveau des artères afférentes.
Il n'y a pas d'altérations notables des tubes et le tissu interstitiel ne présente qu'une légère sclérose.

Résumé - Nord-Africain de 29 ans, porteur d'une tuberculose pulmonaire depuis 7 ans, qui vient pour un syndrome néphrotique. Les examens cliniques permettaient d'affirmer l'amylose, diagnostic confirmé par la P.B.R.

- OBSERVATION N° 4 - (Ceb ... N° 2062)

Homme de 40 ans, militaire, adressé par le service de phtisiologie pour une protéinurie.

I - A.P. - En 1951, tuberculose pulmonaire excavée, ayant nécessité, outre l'antibiothérapie, un pneumothorax bilatéral, entretenu jusqu'en 1954; les lésions sont alors stabilisées.

En novembre 1958, rechute du sommet gauche et le malade entre dans le service de pneumophtisiologie qui nous l'adresse.

II - L'atteinte rénale se traduit par une protéinurie avec syndrome néphrotique.

La date précise de l'apparition de cette protéinurie n'est pas connue car, depuis 1954, le malade n'avait eu aucune analyse.

Dans le service :

a) Protéinurie à 4,50 gr par 24 h.
Electrophorèse : Alb = 57 % α 1 = 9,6 % α 2 = 8 %
β = 13,4 % γ = 12 %

b) Avec un syndrome néphrotique fruste.
- pas d'oedèmes
- Pt = 75 gr °/oo - Sérines = 39 gr °/oo SG = 1,08
Globulines = 36 gr °/oo
- Electrophorèse: Alb = 39,3 % α 1 = 7,1 % α 2 = 25 %
β = 11,4 % γ = 17,2 %
- Lipémie = 7,10 gr °/oo
- Cholestérol = 2,80 gr °/oo

c) Sans insuffisance rénale, le ionogramme :
Urée = 0,25 gr °/oo CL = 105 meq Na = 143 meq
K = 4,20 meq Hem = 44 % RA = 38 vol.
D = 900 cc
Clearance urée = 77 cc/mn
" créatinine = 131 cc/mn
A noter une perturbation de la clearance à l'hyposulfite de soude, clearance corrigée pour S = 48 cc/mn.
Clearance en PAH = 997 cc/mn

d) Par ailleurs :
Compte Addis = H = 1900 /mn L = 1180/mn
L'U.I.V. pratiquée est normale, ce qui exclut une tuberculose rénale.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est rapportée à une amylose étant donné les antécédents bacillaires du malade, bien que l'épreuve au R.C., pratiquée, ne soit pas concluante (74 % de fixation) et que la recherche des signes de diffusion s'avère négative : le foie est juste perçu à un travers de doigt non douloureux. Prothrombine 100 %. - La rate n'est pas perçue. - L'examen cardiaque est négatif. T.A. = 11/7.

A noter des signes d'inflammation : VS = 47% - Fibrinogène = 11,10 gr °/oo.

IV - L'examen anatomique confirme le diagnostic.

PBR - Il existe 8 glomérules sur le fragment prélevé et tous sont le siège d'une surcharge amyloïde. Cependant dans deux glomérules, elle est très discrète et l'on note simplement un épaississement, une infiltration de la membrane basale. Dans les autres, les dépôts se font sous forme de nodules de substance amorphe, dépourvus de noyaux, prédominants au niveau du pôle vasculaire, si bien que le reste du flocculus paraît indemne.

L'étude par les colorations spécifiques montre que la substance amyloïde est métachromatique avec le cristal violet, mais elle prend mal le Rouge Congo, et l'étude en lumière polarisée montre une très faible biréfringence.

L'infiltration amyloïde existe aussi dans les vaisseaux de petit calibre et dans la sous-intima des vaisseaux de moyen calibre.

Les tubes sont sensiblement normaux.

Le tissu interstitiel, siège d'une légère sclérose, présente une infiltration inflammatoire lymphocytaire, diffuse et peu marquée.

En résumé - Homme de 40 ans ayant présenté une tuberculose pulmonaire à l'âge de 33 ans, stabilisée, puis de nouveau évolutive depuis un mois. L'examen systématique des urines montre l'existence d'une protéinurie avec Sd néphrotique. Amylose certaine bien que le Rouge Congo soit douteux, confirmée par la PBR.

- OBSERVATION N° 5 - (Boib ... N° 2352)

Homme de 47 ans. Malade adressé par le sanatorium de Presle pour protéinurie et oedème des membres inférieurs.

I - A.P. -

- une crise de rhumatisme articulaire aigu à 15 ans sans séquelle cardiaque,
- un infiltrat du sommet droit, découvert par un examen systématique dont la date de début ne peut être précisée avec exactitude. Le malade est traité pendant 6 mois par la streptomycine, rimifon et pneumothorax droit;
- en février 56, nouvelle hospitalisation pour aggravation des lésions du poumon droit : cavité axillaire droite énorme et cavité sous et rétroclaviculaire gauche de grandeur moyenne.

Etat identique lorsque le malade est hospitalisé dans le service.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique.

a) Apparition brutale, 10 jours avant son hospitalisation, d'un oedème des membres inférieurs, avec protéinurie (2 gr °/₀₀) qui se complète un peu plus tard d'une lame d'ascite.

A l'entrée, le 3.9.59, on retrouve le syndrome néphrotique :

- oedème du membre inférieur gauche, mais pas d'ascite,
- protéinurie = 1,50 gr par 24 h. avec, à l'électrophorèse urinaire :
  Alb = 61 % α_1 = 12,6 % α_2 = 3,8
  β = 9,9 % γ = 12,7
- Protéines totales = 49 gr °/₀₀
  S = 24 G = 25 S/G = 0,96
- Electrophorèse sanguine :
  Alb = 27,4 % α_1 = 7,7 % α_2 = 28,9 %
  β = 19 % γ = 17 %
- Lipémie = 3 gr °/₀₀
- Cholestérol = 1,84 gr °/₀₀

b) Il n'y a pas d'insuffisance rénale caractéristique.

Le ionogramme est normal :

Urée = 0,11 gr °/₀₀ CL = 103 meq Na = 135 meq
K = 3,20 meq Hem = 41 % Ph = 7,38
RA = 35 vol.

Clearance créatinine = 51 cc/mn

c) Le compte Addis : H = 4400/mn L = 5.700/mn
Diurèse = 1400 CC.

L'U.I.V. montre un rein droit un peu volumineux, le rein gauche est mal visible, mais la valeur fonctionnelle est normale.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale paraît certaine : L'amylose, chez ce malade aux antécédents bacillaires, ne fait pas de doute, bien que l'épreuve au Rouge Congo soit négative (inférieure à 50%), d'autant plus qu'il existe des signes de diffusion,

- Foie volumineux, débordant jusqu'à l'ombilic. Epreuves hépatiques normales, mais prothrombine = 58%,
- La rate, par contre, n'est pas perçue.
- Il y a un syndrome diarrhéique avec gros amaigrissement, mais les coprocultures ont montré la présence de BK.
- Pas de signes cardiaques. A noter simplement des signes d'inflammation :
  VS = 45 % Fibrinogène = 10,6 gr °/oo

IV - L'examen anatomique confirme le diagnostic.

PBR : sur le fragment prélevé, avec les colorations standards, on ne voit qu'un seul glomérule; mais il présente un nodule de substance amorphe, faiblement PAS positif, occupant une portion du flocculus. Il existe quelques noyaux cellulaires au sein de cette masse arrondie.

Malheureusement, sur les colorations spécifiques, on ne trouve plus trace de ce glomérule, mais les vaisseaux de petits calibres présentent une infiltration de substance hyaline prenant une teinte pourpre avec le cristal violet et biréfringente en lumière polarisée après coloration au Rouge Congo. Il s'agit donc bien d'une amylose.

Il existe une fibrose importante du tissu interstitiel au sein de laquelle on trouve quelques petits dépôts de substance amyloïde.

En résumé - Tuberculose pulmonaire ancienne mais encore évolutive chez un homme de 47 ans (bacilloscopies positives). Apparition récente d'un syndrome néphrotique clinique et biologique. Amylose confirmée par la PBR.

- OBSERVATION N° 6 - (Co ... N° 2026).

Femme de 47 ans, adressée par le sanatorium de Bregesserin pour protéinurie.

I - A.P. - Tuberculose pulmonaire avec excavation du sommet gauche en 1951, soignée par strepto-Rimifon-PAS, pendant deux mois et stabilisée. Etat stationnaire pendant cinq ans, puis rechute à la suite d'une grippe. La malade se soigne chez elle pendant deux ans, mais elle est à nouveau hospitalisée en novembre 1958 : les bacilloscopies étaient positives, on notait une opacification de tout le poumon gauche. L'analyse d'urines était par contre négative à cette époque.

Traitement : streptomycine et cyclosérine.

II - L'atteinte rénale se traduit en décembre 1958, un mois après sa dernière hospitalisation, par l'apparition d'une protéinurie. Celle-ci persiste depuis à des taux variables, et c'est à l'occasion d'une poussée thermique avec augmentation du taux de la protéinurie que la malade nous est adressée en juin 1959.

A l'entrée, il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs. Les perturbations biologiques sont assez discrètes :

- Protéinurie = 0,8 gr par 24 h. - Diurèse = 1500 cc
- P.T. = 70 gr °/o S = 43 G = 27 S/G = 1,16
- Electrophorèse : Alb = 38,5 % α 1 = 7,1 % α 2 = 18,1 % β = 14,3 % γ = 21,6 %
- Lipémie = 5,25 gr °/oo
- Cholestérol = 1,15 gr %

Le ionogramme est normal :

Urée = 0,35 gr °/oo K = 4,10 meq
Cl = 105 meq Hem = 40 %
Na = 141 " RA = 46,5 vol.

Mais les épreuves fonctionnelles rénales sont perturbées.

Clearance Urée = 28 cc/min. Créatinine = 16 cc/min.
Hyposulfite corrigé pour S = 48 cc/min.
P A H " " S = 90 cc/min.

L'examen cardiovasculaire est normal. TA = 11/7.
L'électrocardiogramme et le fond d'oeil sont normaux.

L'examen du sédiment urinaire ne montre rien de particulier :
Compte Addis : 3000 gr/mn 2000 L/mn

III - L'étiologie de cette protéinurie ne peut être affirmée, diverses possibilités pouvant être envisagées. Il peut en effet s'agir d'une glomérulonéphrite banale aussi bien que d'une protéinurie médicamenteuse, celle-ci coïncidant avec l'institution d'un traitement à la cyclosérine. En outre, chez cette ancienne bacillaire, l'amylose doit être suspectée bien que l'épreuve au Rouge Congo soit négative à deux reprises (ici : 67% de fixation en 1 h.), de même que la recherche de signes de diffusion éventuels : absence de troubles digestifs, rate normale, foie non perçu, avec des tests hépatiques cependant légèrement perturbés (H = +, L = I.U.V. , R.C. = +, Floc = 0, Prothrombine = 104).

La malade quitte le service au bout de dix jours sans que soit posé le diagnostic, sous surveillance.

IV - Evolution - Elle revient un an plus tard (juin 1960) pour examen complet avant pneumonectomie. L'état rénal est inchangé:

Syndrome néphrotique fruste avec protéinurie à 0,06 gr par 24 heures.

L'azotémie est normale, mais les épreuves fonctionnelles restent perturbées : Urée = 0,36 gr °/oo . Clearance : urée Cm = 37, créatinine = 58. L'épreuve de dilution est normale, mais l'épreuve de concentration est perturbée : 1012.

L'épreuve au Rouge Congo reste douteuse : 70% de fixation après 1 heure. Il faut noter l'apparition d'une hépatomégalie à deux travers de doigt.

On décide alors la PBR.

V - L'examen anatomique fait le diagnostic - PBR - L'infiltration amyloïde est diffuse, généralisée dans tous les glomérules qui sont au nombre de 14, réalisant

un aspect lobulé du flocculus, avec disparition presque complète des noyaux cellulaires; la majorité des glomérules présente en outre une fibrose débutante de la capsule.

Les parois artériolaires, la média des artères interlobulaires, afférentes et efférentes sont le siège d'une surcharge amyloïde modérée.

La plupart des tubes présente des lésions non spécifiques, atrophie et surtout dilatation, mais certains ont une discrète infiltration amyloïde de leur vitrée : essentiellement au niveau des tubes collecteurs et des branches de Henle.

Il existe enfin une sclérose assez marquée du tissu interstitiel avec des nappes de cellules rondes inflammatoires autour des glomérules, mais sans néphrite interstitielle vraie.

Malgré l'existence de ces lésions importantes, on ne pose pas de contrindication formelle à l'intervention chirurgicale.

La pneumonectomie s'avéra très difficile, il se créa une fistule pleurale avec surinfection de la cavité pleurale et l'on apprit le décès de la malade quelques jours plus tard dans un tableau d'insuffisance rénale terminale avec oligurie et azotémie à 2 gr.

En résumé - Tuberculose pulmonaire évoluant depuis neuf ans. Protéinurie apparemment isolée. L'amylose est fortement suspectée malgré une épreuve au Rouge Congo négative : c'est l'examen anatomique qui fait le diagnostic. (PBR).

Insuffisance rénale terminale après pneumonectomie.

- OBSERVATION N° 7 - (Br... N° 3318)

Homme de 46 ans ayant présenté, en mars 1959 :

I - A.P. - un purpura rhumatoïde, sans signes d'atteinte rénale, traité pendant trois mois par corticothérapie; c'est alors qu'on découvre une tuberculose pulmonaire : caverne apicale volumineuse avec ensemencement massif des 2/3 du poumon gauche avec quelques éléments nodulaires para-axillaires à droite. Les bacilloscopies étaient positives. La thérapeutique antibacillaire n'a pas permis une guérison complète, si bien que l'on fut obligé d'intervenir un an plus tard : thoracoplastie supérieure gauche de 6 côtes en deux temps.

Toutes les analyses d'urines pratiquées à cette époque étaient négatives.

C'est cinq mois après l'intervention qu'apparaissent les premiers signes de :

II - L'atteinte rénale qui se traduit par une protéinurie avec syndrome néphrotique clinique et biologique.

A l'entrée, en septembre 1960 :

. les oedèmes des membres sont discrets;

. la protéinurie est à 10 gr par 24 heures, avec, à l'électrophorèse urinaire:

Alb = 50,5 % α 1 = 10,7 % α 2 = 4,45 %

β = 9,8 % γ = 24,1 %

Les protéines totales ne sont pas diminuées :

PT = 74 gr °/oo

. l'électrophorèse :

Alb = 15,8 % α 1 = 6 % α 2 = 15,8 %
β = 22,4 % γ = 40 %

- gel d'amidon

sérum : importante augmentation des gamma globulines et haptoglobines et il est possible qu'il y ait une augmentation des beta 2 globulines.

urines: forte augmentation de la fonction rapide des gamma globulines; pas d'haptoglobines; importante élimination de sidérophilline alpha 2 rapides et alpha 1 globulines.

- Immunoélectrophorèse

sérum : tracé très riche, forte élévation d'une ligne beta 1.

urines: très riche en alpha globulines; nette élévation des lignes gamma globuliniques.

- Lipidogramme

= 14,2 % alpha lipoprotéines totales
= 85,8 % beta " "

Il n'y a pas d'insuffisance rénale.
Diurèse : 1500 cc
Clearance : urée : Cm = 69 cc/min.
Ionogramme : urée = 0,35 gr °/oo CL = 95 meq Na = 137 meq
p CO2 = 39 K = 3,20 meq Hem = 36 % RA = 57,5 vol.
Compte Addis : GR = 1000/min - GB = 6000/min.
Diurèse : 1500 cc. Clearance urée = 69 cc/min.
U.I.V. sont normales.

L'étude du sédiment urinaire montre la présence de rares hématies. GR= 1000/mn
Il n'y a pas d'anémie.

Bien que l'auscultation cardiaque, l'électrocardiogramme et la tension artérielle (15/9) soient normaux, on note des lésions au fond d'oeil : artériosclérose rétinienne nette avec artères à reflets élargis, tortueuses, parfois entourées d'un manchon de périartérite, et présence de signe du croisement.

Les examens complémentaires pratiqués donnent les renseignements suivants :

Pas de cellules LE.
V.S. à 62 %
Protéine C positive ++++
Tests hépatiques perturbés : ML = 4,7 Floculation = ++
H = +++ Rouge colloïdal = +++
Enfin le myélogramme montre une nette plasmocytose à 8 %.

Par ailleurs, il faut signaler l'existence de douleurs des membres inférieurs à type de crampes, avec paresthésie, sans troubles objectifs de la sensibilité, et amyotrophie. Ces phénomènes, apparus depuis deux mois, ont fait évoquer la possibilité d'une polynévrite secondaire au traitement à l'isoniazide. Les radiographies du rachis étant strictement normales.

II - L'étiologie de cette atteinte rénale n'a pu être précisée étant donné l'évolution rapidement fatale (l'épreuve au Rouge Congo n'a pu être pratiquée). En effet, quelques jours après l'entrée dans le service, surviennent des douleurs abdominales diffuses sans signes objectifs cliniques puis, rapidement, des vomissements fécaloïdes apparaissent, sans modification du transit intestinal. Les

radioscopies sans préparation ne montrent rien de suspect et les chirurgiens consultés refusent toute intervention.

Le malade décède brutalement dans la soirée sans que soit élucidée cette scène digestive et l'on tente d'expliquer le décès brutal par l'existence possible d'une insuffisance surrénale aiguë.

III - C'est l'examen anatomique qui va faire le diagnostic.

A l'ouverture du thorax, on ne trouve rien de particulier en ce qui concerne les poumons. Le coeur ne présente pas de lésion d'infarctus, mais il existe une gangue blanchâtre entourant les artères coronaires.

A l'ouverture de l'abdomen le foie apparaît jaunâtre, parsemé de traînées de sclérose blanchâtre. Les reins sont normaux; à la coupe, la corticale est mince et blanche. Les surrénales sont normales.

Au niveau du tube digestif on trouve des adhérences collant les anses du jéjunum et de l'iléon les unes aux autres, et il existe trois zones infiltrées violacées, non sténosantes, de 10 cm environ sur l'iléon.

. Microscopie .

Deux types de lésions sont observées :

- REIN - 1) Amylose : infiltration amyloïde discrète des glomérules : certains sont pratiquement normaux, d'autres sont le siège d'une infiltration réalisant soit un épaississement de la paroi interne de la membrane basale, soit un empâtement parcellaire du flocculus; il se forme alors des pastilles ou des croissants de substance amorphe parsemés de quelques noyaux, détruisant les membranes basales, mais le reste du glomérule est respecté et des anses capillaires restent perméables.

Le tissu interstitiel entoure des tubes atrophiés ou dilatés sans autre lésion spécifique. Il n'a pas été trouvé d'amylose au sein de ce tissu.

2) Granulome périvasculaire : toutes les artérioles sont le siège d'une infiltration amyloïde discrète; à côté de cette surcharge amyloïde, il faut noter l'existence d'importantes lésions des artères de gros et de moyen calibre, mais respectant les artérioles : granulome inflammatoire avec lymphocytes, plasmocytes et rares polynucléaires, occupant l'adventice et la zone périvasculaire, pénétrant par endroit la média; cette dernière est par place disloquée avec image de nécrose fibrinoïde et rupture de la limitante interne. Cet aspect très typique permet de retenir le diagnostic de granulome artériel du type P A N.

- FOIE - Un premier fragment ne montre qu'une stéatose discrète, mais sur l'autre fragment, il existe une surcharge amyloïde des parois artériolaires.

- LA RATE est le siège d'une importante infiltration amyloïde prédominant au niveau des corpuscules de Malpighi, mais infiltrant aussi les sinus de la pulpe rouge.

- SURRENALES - Surcharge amyloïde considérable de toutes les couches.

- L'AORTE est normale sur un fragment. Sur un autre, il existe, au niveau d'une artère pariétale, une importante lésion ayant l'aspect d'une nécrose fibrinoïde avec granulome inflammatoire et prolifération de l'endartère rappelant la périartérite noueuse.

- LE MYOCARDE montre un aspect identique de certains vaisseaux de moyen et petit calibre avec granulome essentiellement plasmocytaire tout autour. Surcharge amyloïde des vaisseaux.

- LE GRELE - Enorme nécrose infarctoïde et hémorragique atteignant soit toutes les tuniques, soit les tuniques internes seulement; dans la graisse épiploïque certaines artérioles sont entièrement oblitérées par un thrombus fibreux. Il existe une infiltration amyloïde des tuniques artériolaires des villosités, et dans la muscularis mucosae.

Si l'amylose est certaine, il est plus difficile d'interpréter les lésions artérielles qui associent un granulome périvasculaire et une nécrose fibrinoïde, réalisant une image du type périartérite noueuse. Si on rapproche ces lésions du syndrome neurologique présenté par le malade, on peut admettre la diffusion des lésions artériolaires, atteignant vraisemblablement le système nerveux. Beaucoup plus qu'une périartérite noueuse primitive, associée secondairement à une amylose, on interprète cette association comme le fait de lésions histologiques du type périartérite noueuse déclanchée par l'isoniazide.

Résumé - Purpura rhumatoïde traité par la cortisone. Découverte trois mois après d'une tuberculose évolutive. Syndrome néphrotique sous insuffisance rénale apparu cinq mois après une thoracoplastie. Décès brutal du malade n'ayant pas permis de faire un diagnostic. L'examen anatomique révèle une amylose avec des lésions de type périartérite noueuse.

- OBSERVATION N° 8 - (Chev ... N° 147)

Jeune femme de 25 ans adressée pour protéinurie et azotémie.

I - A.P. - Tuberculose pulmonaire découverte à l'âge de 14 ans : infiltrats sous claviculaires bilatéraux. On pratique deux pneumothorax extrapleuraux pendant deux et six ans. Ces lésions sont stabilisées depuis 1950.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale modérée, dont la première manifestation remonte à l'enfance. A l'âge de 12 ans, on aurait trouvé un oedème des membres inférieurs et de la face, avec une protéinurie à 0,60 gr.

Aucun autre renseignement sur l'état rénal jusqu'à l'âge de 22 ans. A cette époque, au troisième mois d'une grossesse, on retrouve la protéinurie (3 gr °/oo) s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique et biologique. L'urée est à 0,60 gr °/oo.

Depuis, l'affection évolue par poussées successives. L'insuffisance rénale s'installe progressivement et un an plus tard, l'azotémie est à 1,10 gr.

C'est à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire et de troubles digestifs évoquant la cholécystite que la malade est admise dans le service en novembre 1956.

a) L'insuffisance rénale est importante : azotémie à 1 gr.

CL = 109 meq
Na = 138 "
K = 4,4 "

RA = 29 vol.
Hem = 39 %

avec anémie : GR 3.270.000,
mais sans retentissement cardiovasculaire : auscultation cardiaque normale; ECG: rien à signaler. TA = 10,5/6,5.

b) S'accompagnant toujours d'un syndrome néphrotique :
Protéinurie = 5,5 gr par 24 h. Diurèse = 1500 cc
Protéines totales = 64 gr °/₀₀ Inversion S/G = 0,82

c) Le compte Addis est normal : GR = 2.900/Min. GB = 2.700/min.

A côté de cette symptomatologie rénale, on note un certain nombre de faits assez disparates :

- une tuméfaction de la région parotidienne et sous-maxillaire gauche évoquant les oreillons,
- un infiltrat de la base droite sur les radiographies pulmonaires, s'accompagnant de toux et d'expectoration brunâtre, mais les bacilloscopies sont négatives,
- une hypertrophie thyroïdienne.

Ces manifestations évoquent la maladie de Boinet-Bouchut-Hommer, mais les images pulmonaires disparaissent sous l'effet du traitement antibiotique et l'examen ophtalmologique est négatif.

La sérologie syphilitique est négative.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est rapportée à une glomérulonéphrite chronique sans hypertension, mais azotémique.

IV - Evolution - La malade est suivie régulièrement pendant 4 ans jusqu'en mai 1960.

a) Elle présente toujours des algies pulmonaires, survenant à plusieurs reprises et réalisant des tableaux analogues : toux, expectoration, douleurs thoraciques et image pulmonaire identique que l'on rapporte à une atteinte bronchique avec atélectasie transitoire.

Ces images persistent jusqu'en juin 1958 ; la malade présente alors une surinfection bronchique et on constate sur les radiographies pulmonaires l'existence d'une excavation avec bronche de drainage.

Cependant les bacilloscopies, cultures et inoculations ont toujours été négatives, de même que les réactions virales (APC).

b) Quant à l'insuffisance rénale, elle va évoluer par poussées successives, aggravée par les infections pulmonaires.

- Oedèmes apparus en juin 1956,
- poussée azotémique en février 1959 s'accompagnant d'une hypertension et d'une leucocyturie avec douleurs lombaires, cystite évoquant la pyélonéphrite
  urée = 2,14 gr HTA TA = 18/10
  anémie : 3.870.000 avec un myélogramme pauvre
  syndrome néphrotique inchangé
  leucocyturie : compte Addis = 3.300 GR/min. 73.000 GB/min.

Pas de faits nouveaux jusqu'en mai 1959: la malade présente alors des douleurs articulaires diffuses, une éruption fugace du visage avec bouffissure et une nouvelle poussée d'insuffisance rénale (TA 22/13 Urée = 2,48 gr).

En août 1959, brusquement, crise d'oedème aigu du poumon transitoire. A noter que l'hypertension persiste et s'accompagne au F.O. des signes de rétinite hypertensive et le signe du croisement.

A partir de cette époque, l'évolution se poursuit vers l'insuffisance rénale majeure terminale et la malade meurt en mai 1960 (urée = 6,4 gr °/₀₀).

V - Examen anatomique -

. Macroscopie .

Thorax : symphyse pleurale bilatérale très serrée. Le sommet du poumon droit présente quelques nodules d'aspect caséeux; à gauche, aspect congestif de la base.

Le péricarde est totalement symphysé, épais, non calcifié, difficile à cliver.

Il existe une plage hémorragique de la partie antéro-supérieure du myocarde ventriculaire droit; hypertrophie ventriculaire bilatérale. Poids du coeur : 700 gr.

Abdomen : présence d'ascite. Le foie est volumineux et congestif (2.300 gr). Les reins sont petits, pâles, mous (rein droit: 90 gr . rein gauche = 70 gr). La rate est congestive. Les surrénales sont normales.

. Microscopie .

Rein : surcharge amyloïde de tous les glomérules. Presque tous sont totalement envahis par des boules arrondies de substance amyloïde, détruisant leur structure. Un certain nombre sont déjà en voie de fibrose en pain à cacheter.

Les vaisseaux de moyen et petit calibre possèdent un manchon amyloïde au niveau de leur média et on observe une endartérite des gros vaisseaux.

Au niveau des tubes, il n'y a pas de surcharge amyloïde, mais des altérations d'atrophie et de dilatation et quelques cylindres dans les lumières.

Dans le tissu interstitiel, au niveau de la médullaire, il existe des coulées de substance amyloïde entre les tubes et une infiltration inflammatoire à topographie surtout périvasculaire, sans néphrite interstitielle.

A signaler aussi un épaississement de la capsule.

Rate : normale, mais les colorations spécifiques montrent la présence d'une infiltration amyloïde discrète des vaisseaux.

Le myocarde et le péricarde sont normaux.

Le foie est normal, il n'y a pas d'amylose.

En résumé - Jeune femme de 25 ans, ancienne bacillaire, qui présente un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale modérée. Evolution vers la décompensation en 4 ans. Découverte anatomique d'une amylose rénale.

- OBSERVATION N° 9 - (Bouv ... N° 2768)

Jeune femme de 26 ans adressée pour syndrome néphrotique.

I - A.P. - Pleurésie à l'âge de 18 ans, puis l'année suivante, lésion pulmonaire non précisée par la malade, mais traitée par des antibiotiques antituberculeux pendant quelques mois. Actuellement radio et tomographies pulmonaires montrent une caverne avec petites calcifications au lobe inférieur droit, masquée par un épanchement pleural.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique, apparu à la suite d'une angine en 1952 (oedèmes, protéinurie de 1 à 4 gr).

A l'occasion d'une grossesse, 4 ans plus tard, réapparition du syndrome oedémateux (protéinurie = 15 gr °/oo) sans insuffisance rénale (urée = 0,50 gr. - Addis normal) de nouveau traité par les corticoïdes, sans résultat cette fois.

Et c'est au cours d'un épisode infectieux bronchitique avec poussée oedémateuse que la malade entre dans le service en janvier 1960. On trouve :

a) Le syndrome néphrotique :

- oedème des membres inférieurs avec épanchement pleural;
- protéinurie à 0,52 gr par 24 heures avec diurèse à 1500 cc
- PT = 64 gr °/oo S = 31 G = 33 S/G = 0,93

Electrophorèse : Alb = 42 % α 1 = 4,5 % α 2 = 27 % β = 10,5 % γ = 16 %

- Lipides : alpha lipoprotéines = 12,7 %
  beta " = 87,3 %

Cholestérol = 2,20 gr °/oo
Kunkel = 35 uv

b) Sans insuffisance rénale :

Le ionogramme est pratiquement normal :
Urée = 0,42 gr °/oo CL = 114 meq Na = 142 meq
K = 4,05 meq RA = 42,8 vol. Hem = 43 %

Les épreuves fonctionnelles sont normales :
Clearance créatinine = 97 cc/min
" PAH, corrigé pour S = 1967 cc/min
" SO_3Na_2 " = 237 cc/min

Par ailleurs : TA = 17/6,5. L'ECG et le F.O. sont normaux.

c) Le sédiment urinaire ne montre rien de spécial : compte Addis GR et GB inférieur à 500.

Les U.I.V. sont normales.

d) On complète les examens qui n'apportent rien de particulier en dehors de l'existence d'un petit goître, et d'une V.S. élevée : 45 %.

Le foie et la rate ne sont pas perçus : protr. = 89 %.

III - L'étiologie de ce syndrome néphrotique n'a pas été précisée, la bacillose pulmonaire pouvant donner une orientation étant passé inaperçue. On décide la PBR.

L'examen anatomique fait donc le diagnostic.

IV - Examen anatomique -

. PBR . Sur le fragment prélevé, les glomérules au nombre de 26 sont le siège d'une infiltration amyloïde plus ou moins importante, celle-ci se dépose sur la paroi interne de la membrane basale, l'infiltrant et la détruisant par endroit, ou donnant des aspects de pastilles amyloïdes dépourvues de tout noyau dans d'autres parties du flocculus. Deux des glomérules sont d'ailleurs en voie de fibrose.

Dans les vaisseaux, l'infiltration est prépondérante au niveau des artères afférentes allant même jusqu'à doubler ou tripler leur volume.

Les tubes sont sensiblement normaux, mais les colorations spécifiques mettent en évidence une surcharge amyloïde discrète dans la vitrée des tubes proximaux. De même l'interstitium présente quelques discrètes plages d'amylose.

En résumé - Tuberculose pulmonaire découverte à 20 ans et mal soignée. Syndrome néphrotique amélioré pendant plusieurs années par le régime et la corticothérapie, mais aggravé lors d'une grossesse et évoluant depuis par poussées. Amylose rénale découverte par la PBR.

- OBSERVATION N° 10 - (Ma ... N° 2500)

Jeune femme de 32 ans adressée d'urgence par l'hôpital de Mâcon pour anurie.

I - A.P. - Tuberculose pulmonaire droite excavée découverte en 1946 et traitée par collapsothérapie extrapleurale. Amélioration des lésions.

7 ans plus tard, tuberculose du poumon gauche. Pneumopéritoine thérapeutique.

5 ans après, en 1958, péritonite tuberculeuse ascitique.

Les divers examens pulmonaires montraient : outre les séquelles de collapsothérapie, une sclérose de la moitié supérieure des deux poumons avec condensation parenchymateuse et bronchectasie, une distension emphysémateuse des lobes inférieurs et une cavité du côté gauche. Les bacilloscopies étaient positives, les BK résistant à l'isoniazide.

En 1953, à la suite d'une perfusion, serait apparue une protéinurie massive, qui persiste depuis, mais de façon intermittente. Depuis cette époque, toute tentative thérapeutique, antibiotique, antibacillaire notamment déclanchait une oligurie transitoire avec protéinurie massive si bien que, depuis 1956, la malade n'a eu aucun traitement pour sa tuberculose, en dehors du repos!

L'urographie pratiquée au début avait éliminé la tuberculose rénale.

II - L'atteinte rénale se traduit actuellement par une insuffisance rénale aiguë: à la suite d'une poussée fébrile avec diarrhée, la malade présente une oligurie extrême : 40 cc le premier jour, 10 cc le lendemain, avec vomissements abondants et azotémie élevée : urée = 1,20 gr.

Cet état persiste identique pendant 10 jours, la diurèse reste pratiquement nulle, l'urée s'élève progressivement, atteignant 3,45 gr.

On adresse alors la malade d'urgence dans le service en février 1960. Cette jeune femme est cachectique, très pâle, dyspnéique mais consciente malgré le grand collapsus : extrémités froides, pouls imprenable, rythme cardiaque à 180, TA est nulle; l'ECG montre une tachycardie ventriculaire.

L'examen pulmonaire révèle des râles dans les deux bases.

L'abdomen est légèrement météorisé, on sent le rein droit volumineux, dur, indolore, donnant le contact lombaire. Le rein gauche n'est pas perçu.

L'examen neurologique est normal.

On tente une réanimation (perfusion, hydrocortisone, hypertensine, oxygène), mais après une légère amélioration, le météorisme abdominal s'accentue et la malade décède peu après par fibrillation ventriculaire.

III - L'étiologie de cette insuffisance n'a pu être recherchée étant donné la courte période d'hospitalisation.

IV - C'est l'examen anatomique qui permet le diagnostic.

Thorax. Symphyse pleurale à peu près totale. Les poumons sont recouverts partiellement d'un enduit gélatineux. Le poumon gauche (570 gr) présente une fibrose du sommet et une caverne pleine de caséum dans le lobe supérieur; le poumon droit (520 gr) un nodule caséeux dans le lobe supérieur .

Coeur : épanchement séreux péricardique. Le myocarde paraît normal.

Abdomen : à l'ouverture du péritoine, on trouve un liquide d'aspect gélatineux.

L'estomac est distendu. Le foie a un aspect chagriné à la coupe. La rate est normale.

Les reins sont volumineux (270 gr), blanchâtres, en forme de J. A la coupe, la corticale est pâle, épaissie.

Il existe une nécrose centrale des surrénales.

Histologie. Il s'agit d'une amylose.

Rein. Il existe une infiltration amyloïde de tous les glomérules visibles. Dans certains glomérules la juxtaposition de masses arrondies de substance amyloïde détruit entièrement le bouquet capillaire si bien qu'aucune structure n'est plus reconnaissable; certains même sont atteints par la fibrose et ont un aspect en pain à cacheter. D'autres, par contre, sont moins touchés et à côté d'une ou deux pastilles amyloïdes, conservent des anses capillaires perméables.

Au niveau du système vasculaire la paroi des artérioles, la média des artères de moyen calibre sont infiltrées d'amylose.

Les tubes présentent des altérations minimes : légère dilatation et présence de quelques polynucléaires dans leur lumière; mais les colorations spécifiques montrent la présence de dépôts amyloïdes discrets au niveau de la vitrée des anses de Henle dans la médullaire essentiellement.

Le tissu interstitiel est le siège d'une infiltration lymphocytaire diffuse et discrète et possède quelques dépôts amyloïdes entre les tubes dans la zone médullaire.

Foie. Il présente un aspect de foie cardiaque, mais est indemne de toute surcharge amyloïde.

Poumons. Sur un premier fragment, le poumon paraît normal, mais un deuxième fragment montre une fibrose intense sans lésions spécifiques.

Myocarde. Très légère endocardite scléreuse interstitielle diffuse.

Surrénales. Il existe une importante surcharge amyloïde de la spongiocytaire, entre les travées cellulaires et même refoulant et détruisant celles-ci.

En résumé - Tuberculose évolutive non traitée chez une jeune femme de 32 ans.
Protéinurie massive intermittente connue depuis 7 ans.
Insuffisance rénale aiguë au cours d'un épisode infectieux.
La vérification anatomique montre qu'il s'agit d'une amylose rénale.

- OBSERVATION N° 11 - (Chav ... N° 4690)

Homme de 65 ans.

I - A.P. - Cirrhose ancienne; un ulcère duodénal connu depuis 7 ans et tuberculose pulmonaire traitée par le Rimifon de façon ambulatoire. Enfin défaillance cardiaque depuis un mois.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale majeure dont la première manifestation remonte à 1959 par l'apparition d'une protéinurie. A cette époque, on aurait parlé de glomérulonéphrite. Depuis, aucun renseignement sur l'état rénal.

a) A l'entrée, le malade présente une grande insuffisance rénale avec une déshydratation marquée. Urée = 3,05 gr °/oo.

Le ionogramme est perturbé :

CL = 101 meq K = 5,10 meq RA = 23,6 vol.

Ph = 7,43 Hem = 30 %

Diurèse : rétention depuis 5 jours.

TA : 8/4

b) Il s'y ajoute un syndrome néphrotique biologique :

Protéinurie : 9,9 gr par 24 heures.

A l'électrophorèse :

Alb = 25,3 % α 1 = 9,5 % α 2 = 21 %

β = 16,2 % γ = 28 %

Il existe une forte augmentation des beta lipoprotéines totales :

alpha lipoprotéines totales = 9,5 %

beta " " = 91,5 %

Cholestérol = 2,15 gr °/oo

Burstein = 78 U.M.

c) Les examens complémentaires montrent :

. Au point de vue pulmonaire : la tuberculose évoluée avec un poumon gauche totalement opaque, une opacité du sommet droit et une image sus-hilaire droite.

. Une cirrhose décompensée avec un foie à un travers de doigt, pas d'ascite, mais des signes neurologiques (grasping, succing) évoquant le Gayet wernicke. Les tests hépatiques sont normaux : Prothrombine = 54 %. Hypocoagulabilité très nette; ammonionémie : 0,48 alpha/ml.

. Un souffle systolique de pointe à l'auscultation cardiaque.

. La sérologie est négative.

Malgré le traitement symptomatique, le malade décède deux jours plus tard dans un tableau de collapsus irréversible.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale n'a pu être précisée et c'est

IV - L'examen anatomique qui fait le diagnostic.

. Macroscopie .

Thorax: poumon gauche est rétracté et adhérent, avec une pachypleurite calcifiée par endroit. Le poumon droit est normal.

Le coeur est normal.

Abdomen : il n'y a pas d'épanchement ascitique.
Le foie est dur, granuleux (2,05 kg). La rate est normale.
Le pancréas est normal. A noter une ulcération minime du duodénum au niveau de D1.
Les reins sont de volume normal (rein gauche = 200 gr . rein droit = 150 gr). A la coupe, on aperçoit des ilôts blanchâtres surtout dans le parenchyme intercaliciel.

. Microscopie .
Rein : il existe une infiltration amyloïde généralisée. Tous les glomérules sont lésés. Les dépôts sont importants, les anses du flocculus sont juxtaposées les unes aux autres, et ce n'est que dans certains glomérules qu'il persiste quelques capillaires perméables. Un grand nombre de glomérules sont fibreux et ont un aspect en pain à cacheter.
Les vaisseaux ont leur paroi épaissie par un manchon amyloïde.
Les tubes présentent des altérations non spécifiques : atrophie et dilatation avec aplatissement de l'épithélium des tubes contournés et présence de cylindres hyalins dans leur lumière. Il n'y a pas de surcharge amyloïde de leur vitrée.
Enfin il existe une sclérose discrète du tissu interstitiel, une infiltration inflammatoire lymphocytaire modérée disposée en quelques ilôts sans topographie spéciale.

Foie : énorme surcharge amyloïde prédominant à la périphérie des lobules, s'infiltrant entre les travées hépatiques, repoussant les hépatocytes. Les vaisseaux présentent aussi une surcharge modérée.
Rate : amylose dans la paroi de tous les vaisseaux, doublant leur volume mais aussi dans le parenchyme, sous forme de plages amyloïdes réparties un peu partout, sans topographie spéciale.
Surrénales : infiltration amyloïde majeure de toutes les couches, détruisant toute structure.
Coeur et poumons sont indemnes de toute surcharge amyloïde, même au niveau du système vasculaire.

En résumé - Homme de 65 ans arrivant dans un tableau de grande insuffisance rénale avec syndrome néphrotique biologique, chez lequel l'examen montre une cirrhose décompensée avec défaillance cardiaque et une tuberculose pulmonaire évolutive.
La réanimation est inefficace.
Amylose découverte lors de l'examen anatomique.

- OBSERVATION N° 12 - (Per ... N° 516)

Femme de 81 ans adressée pour poussée de bronchite aiguë.

I - A.P. - Douleurs rhumatismales depuis 15 à 20 ans assez peu évolutives : insuffisance respiratoire chronique depuis 5 ans environ et depuis 8 jours bronchite aiguë avec expectoration mucopurulente, pour laquelle la malade se fait hospitaliser.
Les radiographies pulmonaires montrent une tuberculose ulcéro-fibreuse du segment apico-dorsal du lobe supérieur droit.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale avec petite azotémie et hyperkaliémie révélées par le ionogramme :

Urée = 0,65 gr °/oo CL = 3,75 °/oo K = 7 meq
Na = 142 meq RA = 48 vol. Hem = 55 %

Il n'y a pas de signes d'hypertension (TA = 13/8) mais, à l'auscultation, on entend un petit souffle systolique de pointe. L'ECG est normal.

Le sédiment urinaire montre la présence de polynucléaires et quelques hématies; compte Addis : GR = 2600/mn
GB = 2000/mn Diurèse = 800 cc

Il existe des oedèmes des membres inférieurs et une protéinurie à 0,5 gr, permanente. Mais les examens n'ont pas été poussés plus loin, la scène pulmonaire étant au premier plan.

III - Evolution - Deux mois après son entrée dans le service, la maladie s'est aggravée : l'insuffisance respiratoire persiste, la défaillance cardiaque s'installe avec un tableau d'anasarque irréductible : oedèmes généralisés, épanchements pleuraux, et l'insuffisance rénale progresse : l'azotémie est à 1,05 gr, la kaliémie à 7,1, l'hématurie devient macroscopique.

Et la malade décède dans un tableau de défaillance cardiaque.

IV - C'est l'examen anatomique qui permet le diagnostic.

• Macroscopie .

Les reins sont petits, rouges, avec aspect, à la coupe, de reins vasculaires. Il existe un petit abcès au contact de la capsule du rein droit.

L'aorte est athéromateuse.

• Microscopie .

Infiltration amyloïde existant au niveau des glomérules d'importance plus ou moins marquée. En effet certains glomérules sont peu lésés, la substance amyloïde formant un épaississement de la membrane basale ou de petites nappes discrètes et laissant encore un certain nombre d'anses capillaires perméables. D'autres contiennent une ou plusieurs boules de substance amorphe, dépourvue de noyaux, de grosseur variable, parfois volumineuses, occupant la moitié du floceulus. Enfin il existe de nombreux glomérules fibreux en pain à cacheter au sein desquels cependant les colorations spécifiques permettent de reconnaître des dépôts amyloïdes.

L'infiltration vasculaire par contre est assez discrète; il existe une surcharge modérée dans la média de quelques vaisseaux de moyen calibre.

Les tubes sont sensiblement normaux.

Le tissu interstitiel est le siège d'une surcharge amyloïde importante; on trouve des coulées d'amylose entre les tubes de la médullaire, réparties de façon diffuse, mais la corticale est indemne de toute surcharge.

Foie : il n'a pas été pratiqué de coloration spécifique, mais il n'offre rien de particulier.

En résumé - Femme de 81 ans entrée dans le service pour un épisode infectieux bronchique, chez laquelle on découvre une insuffisance rénale modérée. Les signes pulmonaires et cardiaques sont au premier plan et vont entraîner le décès de la malade. On a la surprise de découvrir une amylose à l'examen anatomique. Il s'agit donc d'une amylose secondaire à une tuberculose pulmonaire ancienne, méconnue par la malade.

- OBSERVATION N° 13 - (Toun ... N° 2358)

Homme de 63 ans adressé par l'hôpital de Belley pour oedèmes et protéinurie.

I - A.P. - Surdité importante. Terrain allergique signé par un asthme apparu depuis 30 ans et avec participation infectieuse bronchique. Actuellement plus de crises typiques mais un fond de dyspnée chronique et un eczéma de la face interne des cuisses.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique ayant débuté il y a 3 mois par l'apparition d'une protéinurie (12 gr) et d'oedèmes des membres inférieurs évoluant par poussées.

Le traitement, non précisé, n'amène pas d'amélioration et, à l'entrée, en septembre 59, on trouve :

- un syndrome néphrotique typique avec oedèmes des membres inférieurs.
- une protéinurie à 7,8 gr par 24 heures

  PT = 57 gr °/oo S = 28 gr °/oo G = 29 gr °/oo S/G = 0,96

  avec, à l'électrophorèse :

  Alb = 35 % α 1 = 4,8 % α 2 = 26,4 %

  β = 18,2 % γ = 15,6 %
- Lipides totaux = 9,45 gr °/oo

  Lipidogramme = 19,5 % Alpha lipoprotéines

  = 80,5 % Beta "
- Cholestérol = 3,30 gr °/oo

Le ionogramme est pratiquement normal :

Urée = 0,14 gr °/oo CL = 103 meq Na = 144 meq

K = 3,9 meq RA = 43 vol. pH = 7,3 Hem = 38

Mais les épreuves fonctionnelles rénales sont légèrement perturbées :

Clearance urée = 40 cc/mn

créatinine = 103 cc/mn

hyposulfite corrigé pour S = 63 cc/mn

PAH " = 327 cc/mn

acide urique = 9,1 cc/mn

Le sédiment urinaire montre la présence de corps biréfringents. Le compte Addis est normal : GR / GB inférieur à 500 par min.

Les U.I.V. montrent un rein gauche mal imprégné mais qui semble normal. RAS par ailleurs.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale ne peut être affirmée.

L'amylose est évoquée mais, devant l'absence d'antécédents, l'épreuve au Rouge Congo négative (63% après 1 h.) et l'absence de signes de diffusion du processus amyloïde (la rate n'est pas perçue, ni le foie, les tests hépatiques sont normaux), on ne retient pas ce diagnostic.

Avant de décider la PBR, on admet toutefois la possibilité d'une glomérulonéphrite ancienne arrivée au stade hydropigène bien que l'insuffisance rénale soit minime et qu'il n'y ait pas de signes cardiovasculaire (TA = 13/7. ECG normal).

IV - C'est l'examen anatomique qui fait le diagnostic : amylose au début.

On revoit le dossier du malade sous l'angle étiologique et l'on constate la présence d'une lésion tuberculeuse pulmonaire du sommet droit qui paraît ancienne et non évolutive : infiltrat cicatriciel avec petits nodules aérolaires. Malheureusement les examens n'ont pu être complétés étant donné le départ du malade.

PBR : infiltration amyloïde des glomérules, au nombre de 18 sur le fragment prélevé. Infiltration relativement modérée, n'atteignant le glomérule que de façon partielle, au niveau du pôle vasculaire, réalisant dans certains une simple surcharge de la membrane basale, sans détruire celle-ci; dans d'autres, la formation de dépôts amyloïdes en forme de croissant ou couronne, détruit la membrane basale.

Il existe deux glomérules indemnes de toute surcharge, et un glomérule fibreux en pain à cacheter.

La substance amyloïde se dépose dans les vaisseaux entourant les cellules musculaires de la média.

Les tubes ne présentent pas d'altérations notables, mais les colorations au Rouge Congo, associées à la lumière polarisée et au cristal violet, montrent la présence de dépôts amyloïdes dans la vitrée de certains tubes contournés proximaux.

Par contre, il n'y a aucun dépôt dans l'interstitium qui est le siège d'une infiltration lymphocytaire discrète.

En résumé - Syndrome néphrotique typique, apparu depuis trois mois chez un homme de 63 ans. On porte le diagnostic de glomérulonéphrite chronique, mais la PBR montre qu'il s'agit d'une amylose.

Découverte d'une bacillose pulmonaire ancienne non évolutive. Donc amylose rénale secondaire à une tuberculose pulmonaire chez un malade présentant des manifestations allergiques (asthme).

- OBSERVATION N° 14 - (Plan ... N° 3937)

Homme de 43 ans adressé pour néphrite chronique.

I - A.P. - A l'âge de 7 ans, mal de Pott cervical soigné pendant 3 ans à l'hôpital de Vienne. Interventions pour abcès pottique et l'on note encore deux cicatrices de fistules sous-claviculaires droites. Les radiographies actuelles montrent les séquelles du mal de Pott et des lésions du sommet pulmonaire droit.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale chronique débutant en 1949 (à 31 ans) par une protéinurie isolée qui ne fait pas parler d'elle jusqu'en avril 1960. A cette époque, il s'installe de petits signes d'insuffisance rénale avec hypertension (TA = 23), céphalées, vertiges, épistaxis. Le traitement médical stabilise cette hypertension pendant 1 an, mais depuis un mois les signes fonctionnels réapparaissent avec décompensation rapide de l'insuffisance rénale.

A l'entrée, le 26 Mai 1961, l'insuffisance rénale est marquée :

a) Déshydratation avec vomissements abondants.
Azotémie très élevée : urée = 2,40 gr °/oo
Le ionogramme est perturbé avec acidose :

CL = 102 meq	Na = 135 meq	K = 3,90 meq
RA = 16 vol.	Ph = 7,5	Calcémie = 87 mgr °/oo

. L'hématocrite est très bas = 25% avec anémie importante: GR = 2.200.000
. L'examen cardiovasculaire montre une hypertension à 20,5/12,5 et une péricardite confirmée par le gros coeur sur les radiographies pulmonaires et l'ECG.

b) A cette insuffisance rénale s'associe un syndrome néphrotique fruste.

. Protéinurie = 5,5 gr/24 heures
Diurèse = 1 litre
. Electrophorèse : Alb = 42,7 % α 1 = 4,5 % α 2 = 12,4 %
β = 22,9 % γ = 17,7 %
. Le lipidogramme est normal = 34,5 % Alpha lipoprotéines
= 65,5 % Beta "
Lipides totaux = 12,25 gr °/oo Cholestérol = 2,60 gr °/oo
Kunkel = 56 U.V. Burstein = 89 U.M.

c) Le compte Addis : Leucocytes = 18.900/mn Hématies = 830/mn

d) Les examens complémentaires montrent des tests hépatiques légèrement positifs : H = + . ML = 2,7 . Floc = + . RC = + . Prot.= 60 %,
mais le foie n'est pas perçu à l'examen abdominal.
Sérologie négative
V.S. = 68%.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale, en raison de l'hypertension et de l'insuffisance rénale sévère, est rapportée à une glomérulonéphrite chronique azotémique.

IV - Evolution - Malgré le traitement (perfusions, rééquilibration humorale, antibiotiques), aucune amélioration. Dix jours après l'entrée, il existe une hypotomie plasmatique avec Na à 130 et hypokaliémie. L'azotémie est à 3 gr. Il persiste toujours les vomissements et les épistaxis; quatre jours plus tard, sans perturbation nouvelle de l'ionogramme, des troubles de conscience, une parotidite gauche, des hémorragies des muqueuses s'installent et le malade décède dans un tableau de collapsus irréversible.

V - L'examen anatomique va faire le diagnostic.

a) Thorax : adhérences pleurales des deux sommets pulmonaires.
b) Abdomen : présence d'un liquide d'ascite (300 cc). La rate paraît normale, le foie est augmenté de volume (1350 gr), mais rien de particulier n'est noté. Le rein droit (140 gr) offre un aspect kystique à la coupe avec plusieurs cavités pleines de liquide urinaire. A gauche (130 gr), il est de consistance ferme et présente deux cavités de petite taille remplies d'un liquide épais.
Les surrénales et le tube digestif sont normaux.

Histologie
. Rein : surcharge amyloïde généralisée. Tous les glomérules sont lésés d'une façon plus ou moins importante. Un grand nombre de ceux-ci est d'ailleurs en voie de fibrose. Dans certains glomérules, la substance amyloïde infiltre les pelotons capillaires, réalisant des masses arrondies denses, dépourvues de noyaux et donnant un aspect lobulé au flocculus. Dans d'autres, la structure est encore visible et quelques anses capillaires sont encore perméables.
Toutes les artères et les artérioles visibles sont le siège d'une infiltration amyloïde importante.
Les tubes sont très polymorphes et présentent des altérations importantes avec alternance d'atrophie et de dilatation, leur lumière étant par endroit comblée par des cylindres hyalins. Les colorations spécifiques mettent en évidence la présence d'une infiltration discrète de leur vitrée.
On note une fibrose du tissu interstitiel et une infiltration inflammatoire sous forme de quelques ilôts lymphocytaires; et il existe de larges coulées de substance amyloïde entre les tubes de la médullaire.

. Foie : tous les vaisseaux des espaces portes sont le siège d'une infiltration amyloïde réalisant un véritable manchon de toute leur paroi. Le parenchyme est normal.

. Surrénales : infiltration amyloïde diffuse, généralisée dans toutes les couches.

. Poumon : est le siège d'une alvéolite oedémateuse sans lésion spécifique et indemne d'amylose.

En résumé - Malade de 43 ans ayant présenté une tuberculose osseuse dans l'enfance avec des complications nombreuses. Tuberculose pulmonaire associée. Découverte d'une protéinurie à l'âge de 31 ans, bien tolérée pendant 11 ans. Installation rapide, en un an, d'une insuffisance rénale majeure avec hypertension et syndrome néphrotique fruste. Décès malgré la rééquilibration. Découverte anatomique d'une amylose rénale.

- OBSERVATION N° 15 - (Sans ... N° 2341)

Homme de 69 ans.

I - A.P. - Tuberculose pulmonaire apparue en 1936 ayant entraîné un état d'insuffisance respiratoire important. Radiologiquement on note une bacillose multi-excavée des deux sommets avec ensemencement bronchogène de la base droite. En 1959, le malade aurait présenté une éruption cutanée étiquetée purpura rhumatoïde.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale, dont la première manifestation remonte à 1959, date à laquelle on constate la présence d'albumine dans les urines (2,50 gr). A l'occasion d'un épisode de surinfection bronchopulmonaire survenu en février 1960, l'insuffisance rénale se décompense rapidement, et le malade est envoyé dans le service avec le diagnostic de néphrite aiguë secondaire à un épisode infectieux.

A l'entrée : déshydratation intense et hypotension artérielle (8,5/5cm Hg)
azotémie à 2,25 gr °/₀ avec :
ionogramme : CL = 95 meq Na = 120 meq K = 2,80 meq
RA = 23 vol. Ph = 7,3 Hem = 37
Ca = 95 mg °/₀₀ Diurèse = 600 cc

. Syndrome néphrotique biologique
Protéinurie = 2,4 gr °/₀₀
PT = 45 gr °/₀₀ S = 19 G = 26 S/G = 0,73
Electrophorèse : Alb = 23,9 % α1 = 12 % α2 = 27 %
β = 11,1 % γ = 26 %
Le compte d'Addis est perturbé : GB = 24.000/min GR = 59.000/min.

. Les radiographies des reins sans préparation sont normales

. Les examens complémentaires ne montrent rien de suggestif :
la prothrombine est à 62 %
l'ECG et le F.O. sont normaux
V.S. = 47 % Fibrinogène = 3,5 gr °/₀₀
la sérologie est négative.

L'évolution est rapide : malgré le traitement symptomatique (réhydratation, antibiothérapie), le malade meurt 5 jours après son entrée dans le service.

III - L'étiologie de cette insuffisance rénale n'est pas précisée : étant donné l'antécédent étiqueté purpura rhumatoïde, on pense à une glomérulonéphrite chronique secondaire à ce purpura, et l'épreuve au Rouge Congo n'est pas pratiquée.

IV - L'examen anatomique va permettre le diagnostic :

. Macroscopie .

A l'ouverture du thorax on trouve des adhérences pleurales totales empêchant de séparer les poumons de la paroi, des lésions caséeuses diffuses des deux sommets, de petits épanchements pleuraux, cloisonnés, certains caséeux. Le myocarde est normal.

A l'ouverture de l'abdomen: petit épanchement ascitique; les reins sont gros. La corticale est pâle à la coupe. RAS par ailleurs.

. Microscopie .

Il s'agit d'une amylose.

- Reins : il existe une infiltration amyloïde importante de tous les glomérules. Les dépôts amyloïdes dans quelques glomérules se font contre la paroi interne de la membrane basale des capillaires et réalisent un épaississement important et irrégulier. Dans la majorité des glomérules, au contraire, les dépôts se font sous forme de masses arrondies obturant la lumière capillaire et détruisant la structure du flocculus.

On note un certain nombre de glomérules en voie de fibrose ou ayant déjà un aspect en pain à cacheter.

Les vaisseaux sont entourés d'un manchon amyloïde, spécialement les artérioles afférentes, efférentes.

Les tubes sont sensiblement normaux, mais les colorations spécifiques mettent en évidence une infiltration discrète de la vitrée des tubes proximaux. Il existe aussi quelques cylindres hyalins dans leur lumière.

Le tissu interstitiel est le siège d'une réaction inflammatoire modérée faite d'éléments lymphoplasmocytaires de topographie essentiellement périvasculaire. Cette infiltration, jointe à la présence des pains à cacheter, permet de conclure à l'existence de lésions type néphroangiosclérose bénigne.

- Foie : on constate l'existence au sein du parenchyme de quelques plages de substance amyloïde, sans topographie spéciale, comprimant et même détruisant les hépatocytes voisins. Les vaisseaux des espaces portes sont aussi le siège d'une surcharge amyloïde.

- Le myocarde paraît normal, mais les colorations spéciales montrent une infiltration de la média des petits vaisseaux.

- Poumon : cavernes tuberculeuses typiques avec tatouage anthracosique. Pas d'amylose.

En résumé - Homme de 69 ans, porteur d'une tuberculose pulmonaire apparue à l'âge de 45 ans. Découverte d'une protéinurie à l'âge de 68 ans à l'occasion d'une éruption cutanée interprétée comme un purpura rhumatoïde. Décompensation rapide de l'insuffisance rénale à la suite d'un épisode de surinfection pulmonaire.

Amylose, découverte histologique.

- OBSERVATION N° 16 - (Hab ... N° 2984)

Nord-Africain de 56 ans, ancien tirailleur, adressé par le service de dermatologie pour infection urinaire.

I - A.P. - Blessure par un éclat d'obus de l'hémithorax gauche sans atteinte du parenchyme pulmonaire, en 1942; tuberculose pulmonaire s'étant manifestée par une hémoptysie en 1954. Les radiographies pulmonaires actuelles montrent une opacité du sommet gauche avec de petites calcifications d'aspect séquellaire. Les bacilloscopies sont négatives. Spécificité ancienne, traitée très irrégulièrement, mais sans complication neurologique avec encore, actuellement, une sérologie positive.

Cirrhose éthylique (4 à 5 l. par jour) bien supportée : le foie déborde de un travers de doigt et les tests hépatiques sont perturbés (H = ++ . ML = 1,6 . Floc + . RC ++).

Psoriasis apparu en 1959 sans manifestation rhumatismale et récidive en Juin 60.

Nombreuses blennorrhagies ayant entraîné, en 1954, des poussées douloureuses articulaires.

L'hospitalisation actuelle est motivée par une nouvelle blennorrhagie avec syndrome douloureux polyarticulaire subaigu, diffus des poignets, coudes, épaules et médiotarsiennes. En l'absence de signes cliniques nets, on élimine le diagnostic de PCE mais la raideur de la colonne, les lésions typiques des sacro-iliaques et l'arthrose dorsale font porter le diagnostic de spondylarthrite ankylosante au début.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique apparu pour la première fois en 1954 ayant régressé sous l'influence du traitement et ne s'étant pas manifesté depuis cette époque. C'est la présence de la protéinurie à 3 gr avec pyurie, constatée au cours de la dernière hospitalisation, qui fait adresser ce malade dans le service.

En juillet 60, à l'entrée, on trouve un syndrome néphrotique biologique sans oedèmes des membres inférieurs, mais une protéinurie à 3,06 gr par 24 heures.

Electrophorèse : Alb = 24,8 % α 1 = 7,7 % α 2 = 21,6 %
β = 19,5 % γ = 29,3 %

PT = 56 gr °/oo S = 23,5 S/G = 0,72
G = 32,5

Lipémie = 9,50 gr °/oo = 33,3 % alpha lipoprotéines
= 66,7 % beta "

Cholestérol = 1,5 gr °/oo Kunkel = 38

Il n'y a pas d'insuffisance rénale.

Ionogramme : Urée = 0,42 gr °/oo CL = 102 meq Na = 142 meq
K = 4,05 meq RA = 60,5 vol. Hem = 39 %

Les épreuves fonctionnelles rénales sont sensiblement normales :
Clearance urée Cm = 49 cc/min. créatinine = C = 123 cc/min.
Diurèse = 1700 cc

Epreuves de dilution et concentration normales.

Sédiment urinaire : compte Addis H = 2000/min. L = 2700/min.

Et l'U.I.V. est normale.

III - L'étiologie de ce syndrome néphrotique est rapportée, étant donné la protéinurie et le tableau d'anasarque ancien, à une glomérulonéphrite hydropigène albuminurique.

On demande toutefois une PBR. On a la surprise de constater une amylose rénale.

IV - C'est donc l'examen anatomique qui fait le diagnostic d'amylose :

. PBR . Sur le fragment prélevé, il existe une infiltration amyloïde de tous les glomérules au nombre de 12. Les dépôts de substance amyloïde se font sur la paroi interne de la membrane basale capillaire, épaississant celle-ci et obturant plus ou moins la lumière capillaire. La coloration de Schiff permet de voir la membrane basale détruite par endroits par cette substance légèrement PAS positive. Deux glomérules ont ainsi une destruction presque totale de leur structure. Un glomérule présente une fibrose périphérique débutante.

Il n'a pas été possible de pratiquer les colorations spécifiques.

Les petits vaisseaux sont le siège d'une surcharge amyloïde modérée.

Les tubes présentent des altérations non spécifiques : épaississement de la membrane basale de la portion ascendante des tubes de Henlé, présence de quelques cylindres hyalins dans leur lumière.

L'interstitium est pratiquement normal.

En résumé - Tuberculose pulmonaire non évolutive, découverte il y a 5 ans; spécificité ancienne sans complication neurologique, cirrhose éthylique et spondylarthrite ankylosante chez un ancien tirailleur de 56 ans. Découverte d'un syndrome néphrotique en 1954 guéri (?) par le traitement, réapparu 5 ans plus tard. L'amylose est une découverte histologique.

- OBSERVATION N° 17- (Vuil ... N° 5001)

Homme de 67 ans, graveur sur matière plastique.

I - A.P. - Traumatisme thoracique en 1937 avec plaie pulmonaire ayant entraîné un abcès chronique entretenu depuis par une sténose bronchique. Les radiographies pulmonaires montrent un poumon gauche détruit avec des calcifications et une pleurésie. Rien à droite.
Néphrectomie gauche pour collection suppurée d'origine indéterminée.
Episode diarrhéique étiqueté rectocolite hémorragique il y a trois mois.
Notion de terrain allergique : eczéma.
Enfin, en 1958, lors d'un examen systématique, azotémie avec protéinurie, mais aucune précision à ce sujet.

II - L'atteinte rénale se traduit aujourd'hui par une I.R. aiguë.

A la suite d'un traitement par Salazopyrine, le malade présente brutalement une anurie absolue avec réaction intestinale :

. arrêt des matières et des gaz, douleurs abdominales diffuses,
. et azotémie passant de 0,90 à 1,20 gr °/oo en deux jours.

A l'entrée, le 2 juin 1962, le malade est conscient, pâle et nauséeux; bien qu'il y ait une reprise massive de la diurèse = 1800 cc, l'I.R. reste marquée:

. acidose
. azotémie élevée :

urée = 1,10 gr [redacted] Cl = 100 meq Na = 148 meq
K = 4,3 meq RA = 19,4 vol. Ph = 7,34
p Co2 = 35 Hem = 45 %

. A l'auscultation cardiaque, on trouve un frottement péricardique. La TA = 14/8. Le F.O. est normal.

. L'examen neurologique montre une abolition des réflexes tendineux, Pas de Babinski.

. Le rein n'est pas perçu, mais il existe des douleurs de la fosse iliaque droite.

Par ailleurs :
Protéinurie = 1,1 g/24 h. Addis = levures
33.500 leucocytes/mn

Electrophorèse sanguine :
Alb = 30,8 % α 1 = 7,8 % α 2 = 14,1 %
β = 13,4 % γ = 33,9 %
L.T. = 7,5 gr °/oo Alpha lipoprotéines totales = 18 %
Beta " " = 82 %
Cholestérol = 4,05 gr °/oo
Kunkel = 50 U.V. Burstein = 60 (D. Meunier)
V.S. = 55 %

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est difficile à déterminer.

Il peut s'agir d'une :
. anurie sulfamidée après traitement par Salazopyrine,
. ou d'une lithiase sur rein unique, mais les radiographies et tomographies simples ne montrent pas de calcul,
. enfin d'une amylose, les antécédents infectieux et rénaux de même que l'hépato-splénomégalie étant en faveur de ce diagnostic.

IV - Evolution -
La diurèse ayant repris le lendemain = 1700 cc, puis 1100 cc le jour suivant, on met en route une réanimation entraînant une rééquilibration correcte.
Mais, trois jours après son arrivée, on constate une kaliémie à 8,10 meq, une chute de tension à 8 et le malade décède peu après.

V - L'examen anatomique permet le diagnostic.

. Macroscopie .
- Thorax : le poumon gauche est complètement détruit : vaste magma, dur, adhérant à la cage thoracique.
le poumon droit est le siège d'un emphysème discret. Le coeur est normal.
- Abdomen : ascite de 2 litres environ, foie cirrhotique. Le rein droit pèse 200 gr. La rate, le pancréas et le tube digestif sont normaux.

. Microscopie .
Amylose.
- Rein : infiltration amyloïde diffuse de tous les glomérules. Destruction de la membrane basale capillaire et dépôts amyloïdes sous forme de nodules arrondis de teinte rose pâle, dépourvus de noyaux développés au niveau des anses

capillaires. La capsule de Bowmann est épaissie, fibreuse et un certain nombre de glomérules ont un aspect de pain à cacheter.

Les vaisseaux sont tous le siège d'une infiltration amyloïde réalisant une tuméfaction de la média.

Les tubes présentent quelques cylindres hyalins dans leur lumière et la plupart ont une membrane basale épaissie.

Il existe une discrète réaction inflammatoire lymphocytaire du tissu interstitiel. Il n'a pas été vu de substance amyloïde au sein de cet interstitium.

- Foie : tous les vaisseaux des espaces portes sont infiltrés par l'amylose, mais il existe de plus, disséminés un peu partout dans le parenchyme, entre les travées hépatiques, le long des capillaires sinusoïdes, de petits amas de substance amyloïde, sans localisation précise, dans les lobules hépatiques. Deux plages plus importantes désorganisent même les travées hépatiques.

- Coeur : les vaisseaux possèdent un manchon amyloïde modéré et il existe aussi quelques petits dépôts très discrets au sein du tissu interstitiel.

- Colon : petite surcharge amyloïde des vaisseaux de la muqueuse et des villosités, mais rien dans la musculeuse.

- Poumon : fibrose mutilante, sans éléments tuberculeux. Pas d'amylose.

En résumé - Insuffisance rénale brutale à la suite d'un traitement sulfamidé chez un homme de 67 ans, suppurant pulmonaire chronique. Reprise des fonctions rénales trois jours plus tard, mais décès dans le collapsus et l'hyperkaliémie.

L'examen anatomique montre qu'il s'agit d'une amylose.

- OBSERVATION N° 18 - (Gab ... N° 2471)

Homme de 49 ans adressé dans le service pour oedème diffus et albuminurie.

I - A.P. -

. Typhobacillose à l'âge de 23 ans.

. Ulcère du pylore contracté en captivité et qui a entraîné des interventions chirurgicales multiples.

. Poussées d'angiocholite en 1956 en rapport avec une sténose cholédocienne secondaire aux interventions antérieures. On fait une cholécystectomie. En cours d'intervention, on pratique une biopsie du foie et l'examen anatomo-pathologique montre qu'il existe des lésions de cirrhose éthylique et non de cirrhose biliaire.

Depuis, état satisfaisant. Il n'y a plus d'angiocholite, pas de suppuration, mais il existe une hernie diaphragmatique sans traduction clinique importante et, sur les radiographies gastriques, une biloculation du moignon.

A cette date, pas de lésion rénale.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndromé néphrotique ayant débuté en février 1959 par l'apparition d'oedèmes diffus prédominant aux membres inférieurs, avec une protéinurie à 3,5 gr °/$_{oo}$.

Le traitement n'amène qu'une amélioration passagère et à l'entrée, en décembre 59, il persiste :

a) le syndrome néphrotique avec oedèmes des membres inférieurs, protéinurie à 2,85 gr par 24 heures,

PT = 45 gr °/oo S = 22 G = 23 S/G = 0,95

L'électrophorèse montre une augmentation des α 2 importante

Alb = 30 % α 1 = 6 % α 2 = 28,2 %

β = 15,8 % γ = 20 %

Le cholestérol est à 3,6 gr °/oo.

b) s'accompagnant d'une insuffisance rénale modérée.

L'azotémie est un peu élevée et il y a une tendance à l'hypokaliémie.

Le ionogramme : urée = 0,64 gr °/oo CL = 105 meq Na = 146 meq

K = 3,3 meq RA = 58,7 vol. Hem = 46 %

Les épreuves fonctionnelles sont perturbées :

Clearance urée : Cm = 38 Créatinine C = 39

Mais les clearances à l'hyposulfite de soude et au PAH sont normales.

La concentration est inférieure à 1022.

Il n'y a donc pas de syndrome tubulaire, l'épreuve au Cl NH 4 est normale, mais la chromatographie des acides aminés montre une légère aminoacidurie sans éléments prédominants.

Le sédiment urinaire est normal : le compte d'Addis :

L = 1100/min. Hématies = 550/min.

Diurèse = 700 cc.

L'U.I.V. est normale.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale ne peut être précisée. Les examens complémentaires ne donnent aucune indication précise.

Le foie est gros, dur, non douloureux, mais le malade présentait une cirrhose, les épreuves hépatiques sont légèrement perturbées :

Hanger + , ML = 2,5 . Floc = 0 . RC = 0.

Les examens sanguins sont normaux ainsi que l'examen cardiaque; il n'y a pas de signes vasculaires (TA = 9/5 . ECG normal . F.O. normal).

Il existe des signes d'inflammation : VS = 48 % Fibrinogène = 7,57g%o

Et l'épreuve au Rouge Congo montre une fixation = 67 %, donc négative.

IV - C'est l'examen anatomique qui va permettre le diagnostic. En effet la PBR montre une amylose.

On recherche alors l'étiologie de cette amylose. Actuellement il n'y a pas de foyer suppuré, la hernie diaphragmatique n'a pas de traduction clinique. Bien qu'il n'y ait plus actuellement d'infection des voies biliaires et que la protéinurie date d'un an seulement, étant donné les antécédents gastriques et biliaires, il paraît vraisemblable d'admettre une amylose secondaire à l'ulcère gastrique (multiples interventions) et aux infections biliaires.

. PBR . Sur le fragment prélevé, on ne trouve qu'un seul glomérule qui présente une membrane basale épaissie par l'infiltration amyloïde et deux petits nodules arrondis au sein du flocculus.

Les tubes ne présentent aucune altération particulière.

Le tissu interstitiel est le siège d'une discrète infiltration lymphocytaire.

Sur les coupes avec coloration au Rouge Congo et cristal violet, il n'y a pas de glomérule, mais une discrète surcharge amyloïde dans le tissu interstitiel entre les tubes, signant la présence d'amylose.

En résumé - Chez un homme de 49 ans, gastrectomisé en plusieurs temps pour ulcère du pylore, ayant présenté à la suite des interventions des complications biliaires infectieuses, apparition d'un syndrome néphrotique quelques années plus tard avec insuffisance rénale modérée. Découverte histologique (PBR) d'une amylose rénale.

- OBSERVATION N° 19 - (Gir ... N° 2895)

Homme de 25 ans, paraplégique, adressé dans le service pour amylose rénale probable.

I - A.P. -

. En 1951, lors d'un accident de motocyclette, ce malade a présenté une fracture de la colonne au niveau de D7. Par la suite, il est resté paraplégique et incontinent.

Depuis cette date, en raison de son état, il a fait de nombreuses complications rénales :

. En 1952 : hématurie et orchite; en 1956 : lithiase vésicale qui nécessite une cystostomie; en mars 1960 : de nouveau deux petits calculs.

. Enfin depuis mai 1960 : albuminurie et douleurs rénales gauches intenses.

Il est adressé dans le service parce que, depuis quatre ou cinq jours, il présente à nouveau une hématurie avec émission d'un calcul de la grosseur d'un haricot.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance :

. rénale chronique avancée :
- Azotémie élevée = 3,60 gr °/oo
- avec hypotonie plasmatique Cl = 100 meq
Na = 130 meq K = 7,45 meq RA = 29,6 vol.
PT = 65 gr °/oo
et anémie : GR = 3.050.000 et hématocrite = 23
- par contre, il n'existe pas de retentissement cardio-vasculaire : auscultation du coeur normal - TA = 9/5 - F.O. normal.

. s'accompagnant d'un syndrome néphrotique biologique
Protéinurie = 4,95 gr/24 h. avec diurèse = 1000 cc
PT = 71 gr °/oo précisée par l'électrophorèse :
Alb = 44,4 % α 1 = 7,3 % α 2 = 13,5 %
β = 11,8 % γ = 23 %
La lipémie : 10 gr °/oo avec α lipoprotéines = 7,4 %
β " 92,6 %

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est difficile à affirmer.

a) Il peut s'agir d'une néphrite ascendante par lithiase rénale gauche et trouble fonctionnel des voies urinaires : en effet il existe une hématurie microscopique, du pus dans les urines avec présence de germes pathogènes; mais la radiographie simple ne montre pas de calcul visible.

b) Il peut aussi s'agir d'une amylose, et bien que l'épreuve au Rouge Congo (70 % après 1 h.) soit normale, il faut noter, en faveur de ce diagnostic, le syndrome néphrotique et les antécédents infectieux urinaires.

Par contre, le rein n'est pas augmenté de volume et la recherche des signes de diffusion s'avère négative : la rate n'est pas perçue, le foie n'est pas perçu et les tests hépatiques sont normaux, mais la Prothrombine est à 54%.

IV - Evolution -

Sous l'influence du traitement médical (perfusion, antibiotiques, rééquilibration), le malade s'améliore avec baisse de l'azotémie.

Cependant cette amélioration n'est que passagère.

En effet, un mois après l'entrée, l'insuffisance rénale s'accentue progressivement, le malade présente une hématurie macroscopique avec grande agitation et état délirant, le déséquilibre humoral se maintient identique pendant quelques jours, puis brusquement s'aggrave avec acidose et anémie très importante et le malade décède peu après.

V - Examen anatomique -

. Macroscopie .

On ne trouve rien de bien caractéristique :

. les reins sont très remaniés avec des dépôts calcaires dans les calices. Au niveau de la vessie, on trouve une paroi vésicale épaisse, mais sans lésions d'infection.

. On note aussi une hépatomégalie de stase (3,700 gr).

Rien à signaler par ailleurs.

. Microscopie .

Rein : infiltration amyloïde généralisée. Tous les glomérules sont le siège d'une surcharge amyloïde épaississant la membrane basale capillaire et obturant les lumières capillaires. Dans certains glomérules, la substance amyloïde déborde dans le parenchyme adjacent. Environ la moitié des glomérules ont un aspect fibreux en pain à cacheter.

Les artérioles afférentes et efférentes principalement, sont le siège d'une infiltration amyloïde importante, doublant leur volume, dans toute leur paroi.

Les tubes contournés proximaux et distaux présentent des alternances d'atrophie et de dilatation. Les colorations spécifiques montrent la présence de dépôts amyloïdes au niveau de leur membrane basale.

Il existe de grandes plages de substance amyloïde dans le tissu interstitiel entre les tubes de la médullaire. Cette infiltration est prédominante à la jonction cortex-médullaire, mais la corticale est indemne.

Cette substance amyloïde prend remarquablement bien le Rouge Congo avec lequel elle donne une teinte rouge, alors que le reste du parenchyme est très pâle. De même forte biréfringence en lumière polarisée.

Associée à cette surcharge amyloïde, l'infiltration inflammatoire interstitielle, en ilôts et périvasculaire, l'existence des lésions tubulaires et des

pains à cacheter font porter le diagnostic de néphroangiosclérose d'intensité modérée.

Foie : surcharge amyloïde importante. La substance amyloïde s'étend entre les travées hépatiques qu'elle comprise, et détruit, si bien que la structure hépatique est difficilement reconnaissable; tous les vaisseaux sont aussi le siège d'une surcharge importante.

La paroi vésicale montre des lésions inflammatoires de la muqueuse sans micro-abcès.

En résumé - Chez un malade de 25 ans, paraplégique depuis 9 ans, ayant présenté de nombreuses complications urinaires lithiasiques et infectieuses, installation d'une insuffisance rénale chronique arrivée à un stade avancé. L'amylose est suspectée, mais l'épreuve au Rouge Congo est négative. Evolution rapidement fatale. L'examen anatomique montre qu'il s'agit bien d'une amylose.

- OBSERVATION N° 20 - (Wig ... N° 4463)

Homme de 60 ans, ingénieur.

I - A.P. - Dans les suites d'une extraction dentaire, apparition d'une sinusite maxillaire droite, évoluant par poussées depuis vingt ans.

En 1957, sans cause déclanchante, sans signes accompagnateurs intestinaux ou hépato-rénaux, le malade a présenté trois clochers thermiques qui font porter le diagnostic de colibacillose.

Découverte d'un ulcère duodénal en octobre 1961 s'accompagnant d'une anémie (3.500.000) ferriprive, confirmée par le médullogramme qui montre, de plus, une réaction granuleuse posant le problème de l'influence de la sinusite chronique.

Peu de temps après, un ECG, pratiqué en raison d'une dyspnée d'effort et de précordialgie, montre l'existence d'une coronarite avec sténose modérée.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale majeure, mais de découverte récente. C'est au cours d'un examen systématique pour asthénie et épistaxis pratiqué deux mois avant l'hospitalisation que l'on trouve une protéinurie avec une azotémie élevée (1,48 gr) sans hypertension. Malgré la thérapeutique, cette insuffisance rénale se décompense rapidement.

A l'entrée, en décembre 1961 : déshydratation avec vomissements abondants. Perturbations biologiques considérables : azotémie élevée à 3,38 gr.

Ionogramme : CL = 106 meq — diurèse = 750 cc
Na = 140 " — K = 6,6 meq
RA = 16,8 vol. — Hem = 27 %
Clearance urée = 6,8 cc/mn.

- Avec retentissement cardiovasculaire. TA = 18/10, signes d'hypertension au F.O. : artères grêles, brillantes, veines dilatées et signe du croisement. A l'auscultation cardiaque, on trouve un souffle systolique endopexien.

- Il n'y a pas de modification du sédiment urinaire (GR et GB inférieur à 500/min.).

- La protéinurie à 0,5 gr/24 h. - PT = 61 gr °/oo.

avec Electrophorèse : Alb = 47,6 % α 1 = 7,6 % α 2 = 12,1 %
β = 11,1 % γ = 10,3 + 11,3 %

L'immunoélectrophorèse montre une nette accentuation de la glycoprotéine alpha 1, une trace de Beta 2 A, une nette élévation des Gamma globulines principalement de leurs composants rapides. Dans les urines, outre l'albumine, traces de Alpha 1 et 2, nette sidérophilline. On trouve une ligne extérieure Beta et une ligne extérieure aux Gamma de la fraction lente.

Gel d'amidon : les haptoglobines sont nettement accentuées ainsi que les préalbumines; entre les Beta lipoprotéines qui sont élevées moyennement et la fente d'inclusion, on trouve deux lignes qu'on ne peut interpréter. Les Gamma globulines sont élevées et très condensées au niveau de la partie postérieure de la fente d'inclusion.

Dans les urines : énorme mucoïde en position préalbumine lointaine; albuminurie importante; post-albumine peu importante mais grosse tache protéique migrant juste en avant des Alpha 2 qui sont absentes de cette urine. Importante sidérophilline accompagnée d'une traînée autour de la Beta 1 A; traînée protéique au niveau de la zone Alpha 2, traînée indifférenciable. Enorme Gamma globuline rapide; composant moins important de Gamma globulines au contraire très lentes.

Les examens complémentaires pratiqués par ailleurs montrent : une sérologie syphilitique négative. Prothrombine : 71 %.

Le bilan radiologique est normal en dehors de la sinusite maxillaire droite.

III - L'étiologie de cette néphropathie d'apparition récente avec azotémie élevée et hypertension, a tout d'abord été rapportée à une néphrite chronique, bien que l'on ne relève aucun antécédent infectieux, la sinusite maxillaire mise à part. Cependant, l'azotémie isolée sans signe d'inflammation urinaire fait retenir les poussées thermiques avec bactiurie, datant de deux ans, et l'on conclue finalement à l'existence d'une néphrite interstitielle.

IV - L'évolution - L'insuffisance rénale progresse assez rapidement : apparition 10 jours plus tard d'une péricardite, avec épanchement pleural et troubles de conscience; l'urée est à 3,72 gr, si bien que l'on décide l'épuration extrarénale qui se passe remarquablement bien.

Deux faits nouveaux viennent compliquer l'évolution : une phlébite du membre inférieur droit qui évolue rapidement de façon favorable, et un sub-ictère apparu au cours de l'épuration, s'accentuant les jours suivants (bilirubine directe ++, totale 33 mgr $^{o}/_{oo}$, bilirubine mixte sans modification de la résistance globulaire ni autoanticorps). On évoque alors la possibilité d'un néoplasme dont la localisation reste indéterminée et qui, d'ailleurs, n'explique pas l'insuffisance rénale.

Huit jours plus tard, décès dans un tableau de collapsus irréversible survenu d'une manière brutale alors que l'état du malade était stationnaire.

V - C'est l'examen anatomique qui fait le diagnostic.

. Macroscopie .

Le coeur et les poumons sont normaux.

Le foie est volumineux : 2,400 kg , de couleur jaunâtre.

Les reins sont petits, non atrophiques, de couleur rouge et d'aspect granuleux. Il n'y a pas de signes de néphrite interstitielle. Le pancréas et l'estomac sont normaux.

. Microscopie .

Il s'agit d'une amylose.

- Rein : il existe une surcharge amyloïde considérable, prédominant nettement au niveau du système vasculaire. Les artérioles afférentes principalement possèdent un manchon amyloïde imposant, doublant ou triplant leur volume, mal limité à la périphérie, si bien que la substance amorphe infiltre le parenchyme adjacent formant de larges coulées amyloïdes dans le tissu interstitiel.

La coloration au PAS montre bien, dans certains glomérules, la localisation, d'abord entre la membrane basale et l'endothélium, des dépôts amyloïdes, puis la destruction de cette membrane par la diffusion de l'infiltration. Mais très peu de glomérules sont aperçus à ce stade. En fait, dans la plupart, on trouve des masses arrondies, en pastilles, détruisant la structure du flocculus, mais laissant persister des anses capillaires perméables. Dans d'autres enfin, la surcharge est telle qu'elle envahit tout le glomérule, détruisant même la capsule de Bowman et débordant dans l'interstitium.

Il existe une infiltration amyloïde périvasculaire et en nappe entre les tubes. Ceux-ci sont assez polymorphes. Certains sont atrophiés avec une membrane basale épaissie, sans dépôt amyloïde; d'autres, principalement les tubes proximaux, sont dilatés avec un épithélium aplati. Enfin il existe des cylindres hyalins dans les lumières tubulaires.

Il faut noter que cette substance amyloïde prend bien le Rouge Congo, mais par contre elle est peu biréfringente en lumière polarisée; la coloration au PAS donne une teinte plus franche que normalement, la métachromosie est moins nette que d'habitude : ces dépôts amyloïdes prennent une teinte plus rose que pourpre.

- Foie : les vaisseaux des espaces portes sont le siège d'une importante surcharge amyloïde, et il existe par endroit quelques coulées de cette substance entre les travées hépatiques.

- Rate : comme ailleurs, les vaisseaux sont largement infiltrés, mais il existe aussi quelques plages d'amylose dans le parenchyme au niveau de la pulpe blanche.

- Pancréas : le parenchyme est indemne, mais tous les vaisseaux sont infiltrés : les plus petits sont obturés par la substance amyloïde et forment des boules amorphes au sein du parenchyme, les vaisseaux de moyen et plus gros calibre ont une surcharge de la média et de l'adventice.

- Coeur : très minime infiltration des petits vaisseaux contrastant avec l'importance des dépôts vasculaires dans les autres organes.

- Poumons : pas d'amylose. Rien à signaler par ailleurs.

En résumé - Insuffisance rénale majeure avec hypertension découverte au cours d'un examen systématique chez un homme de 60 ans. On porte le diagnostic de néphrite interstitielle. Décompensation rapide de l'insuffisance et décès dans le collapsus.

L'examen anatomique rectifie le diagnostic : il s'agit d'une amylose. On ne peut retenir que la sinusite maxillaire chronique évoluant depuis 20 ans parmi les antécédents, l'ulcère duodénal datant de trois mois seulement.

Donc amylose rénale secondaire à une sinusite chronique.

- OBSERVATION N° 21 - (Vi ... N° 4536)

Homme de 36 ans, moulinier, puis ouvrier dans une fabrique d'emballages, adressé pour un examen rénal complet.

I - A.P. - Ce malade est un grand infirme présentant une spondylarthrite ankylosante majeure. L'atteinte rhumatismale intéresse le rachis, les hanches, les genoux et les chevilles et a nécessité une arthroplastie bilatérale, coxo-fémorale et des genoux (1956). Pas de poussée évolutive récente.

Un mois avant son hospitalisation, il a présenté une hépatite infectieuse, bénigne et fugace, traitée par le cortancyl.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale chronique dont la première manifestation remonte à 5 ans, par l'apparition d'une protéinurie isolée. Celle-ci n'inquiète pas le malade et n'est pas surveillée.

C'est à l'occasion d'une hémoptysie survenue il y a 4 mois que l'on retrouve la protéinurie (10 gr °/₀₀) avec une hypertension (21) sans insuffisance rénale (urée à 0,35 gr °/₀₀).

Le traitement hypotenseur amène une amélioration passagère mais, à l'entrée, le 22 janvier 1962, l'insuffisance rénale se traduit par :

. une azotémie à 0,90 gr °/₀₀

. un ionogramme légèrement perturbé : CL = 110 meq Na = 141 meq
K = 4,25 " RA = 19,4 meq

L'hématocrite est un peu bas (H = 30) mais l'anémie est discrète
NF : GR = 4.480.000

Les épreuves fonctionnelles rénales sont très perturbées :
Diurèse = 1600 cc
Clearance créatinine = 14 cc/mn
" urée = 6 cc par min. PAH = 48 cc par min.
ac. urique = 1,50 cc/min.
Concentration = 1011

L'hypertension (TA = 23/14) s'accompagne de petits signes fonctionnels: céphalées, nausées, troubles visuels; l'auscultation cardiaque ne montre pas de souffle et au F.O. on trouve : un signe du croisement, de nombreux foyers de capillarose, des artères grêles et rigides, des exsudats surtout nets à droite et de rares hémorragies à gauche; les papilles sont normales (TACR = 85).

- Par ailleurs, on note un syndrome néphrotique fruste.

La protéinurie = 6 gr/24 h. est précisée par
l'électrophorèse urinaire : Alb = 56,5 % α_1 = 8,15 %
α_2 = 8,55 % β = 10,4 % γ = 16,4 %

PT = 66,83 gr °/₀₀ avec, à l'électrophorèse :
Alb = 40,3 % α_1 = 4,1 % α_2 = 17,7 %
β = 17,3 % γ = 20,6 %

L'immunoélectrophorèse montre :

. dans le sérum, une nette accentuation de la ligne d'haptoglobine, une nette accentuation des γ globines et des β 2 A et β 2 M.

. dans les urines : outre l'albumine presqu'en totalité dissoute, on trouve : une α 1 glycoprotéine importante, une ligne au niveau de la céruloplasmine en partie redissoute, une ligne d'haptoglobine, une trace de ligne α 2 macroglobine, une très forte ligne sidérophilline, une ébauche de ligne γ extérieure et semble-t-il une trace de β 2 A, enfin des γ globulines très importantes.

Le gel d'amidon dans le sérum montre une nette accentuation du séro-mucoïde α_1 et des haptoglobines ainsi qu'une légère élévation des γ globulines;
dans les urines : un énorme mucoïde en position préalbumine, une fast α_2 marquée, une très grosse sidérophilline, une trace d'haptoglobine, une très forte γ globuline présentant trois composés distincts.
Il n'y a pas trace de α_2 macroglobine.
Conclusion : il semblerait s'agir d'une glomérulonéphrite chronique juste avant ou au décours d'une poussée aiguë.
Lipémie : α = 13 % lipoprotéines totales
β = 87 % " "

- Le sédiment urinaire montre une hématurie microscopique :
le compte Addis : GR = 10.500/mn GB = 10.500/min.
Par ailleurs : ostéose raréfiante sur les radiographies du squelette.
V.S. = 87 %.

III - L'étiologie de cette insuffisance rénale avec retentissement cardiovasculaire est rapportée à une glomérulonéphrite chronique hypertensive. La spondylarthrite de ce malade a été traitée par les médications auriques, mais on peut éliminer l'origine médicamenteuse de l'atteinte rénale, car la cure des sels d'or a été administrée bien avant l'apparition des premiers signes cliniques.
La possibilité d'une amylose est évoquée, mais rejetée, étant donné l'épreuve au Rouge Congo négative (50% fixation), l'hypertension et l'absence de signes de diffusion : l'hépatomégalie est rapportée à l'hépatite récente.

IV - L'examen anatomique va permettre le diagnostic.

. PBR . Sur le fragment prélevé, on ne trouve pas de glomérules, mais plusieurs gros vaisseaux ont leur média infiltrée par une substance hyaline. Les colorations spécifiques de l'amylose montrent qu'il s'agit d'une surcharge amyloïde. Il faut cependant noter qu'en lumière polarisée avec le Rouge Congo, la biréfringence est peu marquée.
Entre les tubes atrophiés de la médullaire, dans le tissu interstitiel, il existe des dépôts amyloïdes importants. Ceux-ci d'ailleurs présentent aussi quelques dépôts contre la paroi interne de leur membrane basale.

V - Evolution - Le malade est revu 4 mois plus tard à l'occasion d'une poussée d'insuffisance rénale avec anémie, vomissements et azotémie à 1,88 gr °/₀₀; il existe de plus une péricardite.
Après traitement, le malade repart chez lui amélioré mais conservant une urée élevée = 1,59 gr.

En résumé - Insuffisance rénale avec syndrome néphrotique fruste et hypertension chez un homme de 36 ans porteur d'une spondylarthrite majeure. On porte le diagnostic de glomérulonéphrite chronique, mais la PBR décèle une amylose; poussée azotémique peut-être majorée par le traitement corticoïde.
Insuffisance rénale chronique lentement évolutive.

- OBSERVATION N° 22 - (Mal ... N° 4071)

Homme de 30 ans, Arménien, tailleur, sans antécédent pathologique particulier.

I - L'atteinte rénale se traduit par une protéinurie avec syndrome néphrotique dont le début semble remonter à l'âge de 22 ans. Cette atteinte est de date peut-être plus ancienne, puisque à l'âge de 12 ans, le malade aurait présenté un oedème important des membres inférieurs, mais il est impossible de savoir si, à cette date, un examen des urines a été pratiqué.

a) La première constatation objective s'effectue à 22 ans, date à laquelle on découvre une protéinurie. Le sujet est réformé.

D'abord intermittente, cette protéinurie est à nouveau notée à l'âge de 24 ans. Le malade est hospitalisé et un examen complet ne met en évidence ni syndrome néphrotique, ni insuffisance rénale, et l'UIV se révèle normale.

b) Le syndrome néphrotique est noté pour la première fois à l'âge de 27 ans :
- . d'abord uniquement biologique (protéinurie : 3,12 gr °/oo, Alpha 2 globulines : 17,5 %) et pur de tout signe d'insuffisance rénale;
- . puis clinique avec oedèmes des membres inférieurs, deux ans plus tard, évoluant par poussées.

A l'entrée, en juillet 1961, on note :

- un syndrome néphrotique majeur, avec oedèmes des membres inférieurs et petit épanchement pleural droit. Les perturbations biologiques sont considérables:

Protéinurie : 5 gr par 24 h., précisée par l'électrophorèse urinaire:
Alb = 36 % α 1 = 15,3 % α 2 = 14 %
β = 14 % γ = 16,7 %
PT : 46 gr °/oo
Electrophorèse sur papier : sérum :
Alb = 17,8 % α 1 = 8 % α 2 = 30,2 %
β = 20,2 % γ = 17,8 %
Immuno-électrophorèse : sérum : Alb très diminuée. Pas de lignes anormales, les Alpha 2 sont très importantes.
urines: grosse albuminurie, trace de séromucoïde Alpha 1, glucoprotéine Alpha 1 principal de Schultze, haptoglobine ? grosse ligne Alpha 2 (composant léger sidérophilline et Beta 1 globulines) gamma globuline avec bébauche de ligne non retrouvée dans le sérum.
Gel d'amidon : sérum : très grosse diminution de l'albumine Beta, sidérophilline normale, énorme slow Alpha 2 Alpha Beta (haptoglobines) très augmentées. Gamma globulines un peu diminuées.
urines: énorme prédominance d'albumine, grosse fast Alpha 2 post-albumine, peu ou pas d'haptoglobine, pas de slow Alpha 2, pas de Beta lipoprotéines, grosse Gamma globulines.
Lipémie : 23,5 gr °/oo Alpha lipoprotéines totales = 3 %
Beta " " = 97 %
Cholestérol : 3,40 gr °/oo Kunkel = 150 UV Burstein = 165 UM

- Il existe une hématurie microscopique, d'intensité modérée :
  GR = 21.100/min. GB = 3.890/min.

- Une insuffisance rénale importante :
  Diurèse : 1400 cc par 24 heures
  Ionogramme : Urée = 1,10 gr °/oo CL = 94 meq Na = 130 meq
  K = 3 meq RA = 23,3 vol. Hem = 40

et l'on peut noter l'importance de la fuite urinaire du potassium (42 meq °/oo, nécessitant la prescription de 12 gr de CLK par jour pour maintenir une kaliémie normale.

Cette insuffisance rénale ne s'accompagne pas d'hypertension (TA = 11/6) et le F.O. est normal. Le coeur est de volume normal et l'ECG ne montre aucune altération.

- Les examens complémentaires donnent les renseignements suivants :
  - sérologie syphilitique négative
  - NF : montre une polynucléose
    GR = 4.300.000 GB = 16.000 PN = 88 %
  - Prothrombine : 49 % - Protéine C : ++ - Fibrinogène = 9,7
    VS = 58 % - Absence de cellules LE
  - 17 hydroxycortico-conjugués (méthode de Migeon) : 60 gr pour 100 cc

II - L'évolution de ce syndrome néphrotique avec insuffisance rénale est rapide : le syndrome oedémateux s'aggrave, malgré les thérapeutiques mises en jeu (plasmathérapie intensive, corticothérapie, diurétiques), un épanchement ascitique apparaît, et le malade meurt dans un état de cachexie extrême, l'urée étant à 3gr °/oo.

III - L'étiologie de ce syndrome néphrotique évoluant vers l'insuffisance rénale fut d'abord recherchée dans une glomérulonéphrite chronique datant de l'enfance. Mais cette possibilité fut rapidement abandonnée, et le problème de l'amylose fut posé, d'autant plus qu'il existait certains éléments en faveur d'un tel diagnostic:

- l'absence de tout retentissement cardiovasculaire, la constatation d'un gros foie légèrement douloureux. enfin une épreuve au Rouge Congo, d'abord négative (76 %) puis nettement positive (90 %) : diagnostic qui sera confirmé par l'examen anatomique.

Quant à l'étiologie de cette amylose, on peut raisonnablement admettre que ce malade présentait une maladie périodique. En effet, on retrouvait la notion raciale (sujet arménien), l'existence de manifestations douloureuses paroxystiques abdominales, apparues probablement la première fois à l'âge de 29 ans, mais devenues très intenses et fréquentes dans les mois qui ont précédé son hospitalisation: douleurs mal localisées, variables, siégeant dans l'hypochondre droit ou gauche, s'irradiant dans le dos; l'intensité de ces douleurs, s'accompagnant de défense abdominale, fut telle que le malade fut un jour hospitalisé en milieu chirurgical avec le diagnostic de cholécystite aiguë, heureusement récusé par le chirurgien; ces crises douloureuses se sont répétées durant les derniers mois à un rythme variable, parfois pluriquotidiennes, et on pouvait être frappé par la contradiction qui existait entre l'intensité de ces crises et l'examen négatif de l'abdomen.

Un mécanisme pancréatique à l'origine de cette séméiologie abdominale peut être discuté : plusieurs dosages d'amylasémie furent pratiqués, donnant des chiffres légèrement supérieurs à la normale (267 US), de même que l'amylasurie qui fut trouvée une fois à 745 U/24 h., une autre fois à 356 U/L, ce dernier taux ayant été noté après l'administration d'antienzymes (INIPROL) dont l'action antialgique est apparue très nette.

Contre ce diagnostic de maladie périodique plaident, il est vrai, l'absence de manifestations similaires dans la fratrie et le fait que cette séméiologie douloureuse apparut nettement après les premières manifestations rénales.

IV - L'examen anatomique montre :

. Macroscopie .

- Thorax : les poumons sont oedématiés contenant du pus blanchâtre. Il existe une symphyse pleurale bilatérale.

Le coeur est normal.

- Abdomen : on trouve une ascite importante, une rate volumineuse (350 gr), une foie gros et lisse, un pancréas dur avec des formations blanchâtres de type mi-abcès dans la queue, l'estomac montre deux ulcères superficiels et une zone adhérente et difficile à individualiser au niveau de D 2, les reins et les surrénales sont normaux.

. Histologie .

- Reins : surcharge amyloïde importante dans tous les glomérules, réalisant un empâtement parcellaire du flocculus dont quelques anses capillaires sont encore perméables. La membrane basale est encore visible par endroits, mais nettement épaissie.

Tous les vaisseaux de moyen et petit calibre sont infiltrés par la substance amyloïde, principalement les artères afférentes et efférentes.

Les colorations spécifiques mettent en évidence l'existence de coulées de substance amorphe, prenant le CV et Rouge Congo et fortement biréfringente, dans le tissu interstitiel de la médullaire, s'arrêtant à la jonction corticale-médullaire. Les tubes sont dilatés avec des cellules épithéliales aplaties par endroits sans desquamation et il existe des cylindres hyalins dans certains tubes contournés.

- Foie : le parenchyme est indemne de toute surcharge, mais les vaisseaux des espaces portes prennent les colorations spécifiques.

- Pancréas : il existe une infiltration dans tous les vaisseaux du tissu conjonctif.

- Rate : non seulement les vaisseaux sont le siège d'une infiltration importante doublant leur volume, mais encore il existe des plages d'amylose, réparties de façon diffuse et anarchique dans tout le parenchyme splénique.

- Estomac : il existe une infiltration des vaisseaux de la sous-muqueuse. Rien à signaler par ailleurs.

- Myocarde : infiltration des vaisseaux coronariens.

- Aorte : dépôts très discrets d'amylose dans la zone sous-endothéliale et dans les parois des petits vaisseaux.

- Poumons et muscles sont normaux.

- En résumé - Protéinurie apparue à l'âge de 22 ans chez un sujet de race arménienne. Syndrome néphrotique majeur et insuffisance rénale terminale à l'âge de 30 ans. Diagnostic d'amylose confirmé par l'anatomie, localisations rénales. Maladie périodique vraisemblable.

B - AMYLOSES PRIMITIVES

- OBSERVATION N° 23 - (Da ... N° 4216)

Homme de 46 ans, ouvrier, sans antécédent pathologique notable.

I - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique s'accompagnant d'une insuffisance rénale modérée dont la première manifestation remonte à février 1959. A cette époque, chez ce malade hospitalisé pour troubles digestifs, diarrhées, douleurs abdominales vagues, on découvre un syndrome néphrotique biologique. (Protéinurie à 2 gr) pur de toute manifestation d'insuffisance rénale (Urée = 0,37 gr, UIV normales. On évoque alors le diagnostic de glomérulonéphrite.

On pratique cependant des tomographies après rétropneumopéritoine qui montrent "l'existence d'adénopathies en avant du psoas gauche et une image anormale de la région de la face antérieure du pôle supérieur du rein gauche". On parle alors de lymphosarcome, mais le malade refuse l'intervention.

Le malade est revu à deux reprises, en septembre 1960, puis en février 1961. L'examen abdominal est entièrement négatif, mais VS = 40 %. Il n'est pas fait mention du syndrome néphrotique. On reprend les antibiotiques car on évoque la possibilité d'une tuberculose intestinale.

Deux mois plus tard, il est hospitalisé d'urgence au service de garde pour un abcès appendiculaire dont l'examen bactériologique n'a malheureusement pas été pratiqué. Le syndrome néphrotique est retrouvé inchangé.

A l'entrée, en septembre 1961, le malade est en mauvais état général, a maigri de 20 kgs en quelques mois. Pas d'oedèmes.

a) Le syndrome néphrotique biologique est confirmé :

- Protéinurie = 4,87 gr par 24 h. avec, à l'électrophorèse urinaire :
  Alb = 78,2 % α 1 = 1,8 % α 2 = 4 %
  β = 8 % γ = 8 %
- PT = 64 gr % avec, à l'électrophorèse :
  Alb = 46,9 % α 1 = 3,1 % α 2 = 12,4 %
  β = 13,9 % γ = 23,7 %
- Immunoélectrophorèse :
  sérum : séromucoïde α 2 lourd et léger très marqué β 2 M importantes
  urines: pas de α 1 visibles, gros séromucoïde α 2 léger, sidérophilline importante, γ globulines très marquées, homogènes, formant une seule ligne.
  Gel amidon : sérum : outre les γ globulines qui sont élevées, petite élévation des séromucoïdes α 2 léger et lourd.
  urines: outre l'albumine très largement prédominante, élimination de fast α 2 (séromucoïde α 2 léger), de β C (sidérophilline), pas d'haptoglobines, pas d'éléments lourds, quelques γ globulines.
- Lipémie : 13,8 gr °/oo lipoprotéines α = 14,2 %
  " β = 85,8 %

Cholestérol = 3,25 gr °/oo Kunkel = 82 UV Burstein = 181 UM

b) L'insuffisance rénale est modérée :

Ionogramme : Urée = 0,66 gr °/oo CL = 105 meq Na = 142 meq
K = 4,11 meq RA = 29,1 vol. Hem = 39 %
Diurèse = 1300 cc
Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales :
Clearance maximum de l'urée = 67 cc/min.
" PAH moyenne = 215 cc/min.
Cathétérisme séparateur des uretères = RAS.
Chromatographie des acides aminés est normale.
Il existe une petite anémie normochrome : GR = 3.620.000
GB = 4.000 avec formule normale
Hb = 11,8 . VG = 1,1
Il n'y a pas de retentissement cardiovasculaire, l'auscultation cardiaque est normale. TA = 9/5. F.O. normal.

c) L'étude du sédiment urinaire montre :
Addis : GR = 500/Min. GB = 3.870/min.
L'examen clinique montre l'absence d'hépatomégalie mais, par contre, il existe des microadénopathies.

d) Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :
Les tests hépatiques sont perturbés (H = +++ . ML = 8 u . Floc = ++++ . RC = +++ . Proth. = 92 °/oo.
L'exploration surrénalienne montre :
17 cetos = 5,67 par 24 h. - Cortisonurie = 4,86/24 h.
La sérologie est négative. Pas de protéine C. Absence de cellules LE.
Absence d'anticorps : antiérythrocytaire, antiplaquettaire, antileucocytaire.
V.S. = 60 %.

II - L'étiologie de ce syndrome néphrotique biologique avec insuffisance rénale peut être rapportée à plusieurs causes :
. il peut s'agir d'une glomérulonéphrite dont on aurait saisi, en 1959, le stade hydropigène;
. la thrombose des veines rénales par compression ganglionnaire est éliminée en raison des données du cathétérisme et de l'U.I.V.;
. l'amylose ne peut être affirmée : en effet il n'existe aucune maladie amylogène et l'épreuve au Rouge Congo n'est pas concluante (fixation à 68 %, 68 %, 76 % en 1 h. plusieurs réponses). L'atteinte hépatique, l'absence de signes cardiovasculaires et l'existence de douleurs abdominales vagues, sans diarrhée, plaideraient toutefois en faveur de ce diagnostic.
Dans l'impossibilité de trancher cliniquement le problème, on s'adresse à l'examen anatomique. PBR = il s'agit d'une amylose.
On fait alors une recherche étiologique sérieuse, mais elle s'avère totalement négative : il n'existe pas de foyer suppuratif, l'examen ORL complet est négatif, à noter seulement un état dentaire défectueux.
Il n'y a pas de processus rhumatismal : Latex = 1/20 (Singer-Platz)
Wader Rose = 10/320.
Il n'a pas été pratiqué de myélogramme, mais l'absence de protéinurie anormale d'image radiologique et l'électrophorèse ne sont pas en faveur de la maladie de Kohler.
Les radiographies pulmonaires et gastriques sont normales.
Ce malade se présente donc comme une amylose rénale primitive, associée

à une atteinte ganglionnaire puisque le début de la maladie a été marqué par des adénopathies abdominales profondes, et peut être une atteinte hépatique.

. PBR . Sur le fragment prélevé, les glomérules sont au nombre de 11. Il existe une fibrose de 3 glomérules qui ont l'aspect classique en pain à cacheter. Dans les autres l'infiltration amyloïde se présente sous forme de dépôts en nodules n'obturant qu'une région du flocculus, le reste des anses capillaires restant perméable.

Les vaisseaux sont le siège d'une surcharge amyloïde avec dépôts sous-endothéliaux ou finfiltrant toute la paroi des artérioles.

Les tubes, pour la plupart dilatés, ont une membrane basale épaissie, PAS très positive, mais indemne de toute surcharge amyloïde; et ils présentent des cylindres hyalins dans leur lumière.

On note enfin une importante infiltration inflammatoire du tissu interstitiel avec même deux ilôts à cellules rondes, mais il n'existe pas de néphrite ascendante.

III - Evolution - Départ huit mois plus tard, en juillet 1962, à la suite d'une intervention pour kyste sacro-coccygien; il fait une petite poussée oedémateuse avec azotémie à 0,78 gr °/oo cédant au traitement diurétique. Dans l'intervalle, l'état était resté stationnaire.

En résumé - Amylose primitive à localisation rénale, ganglionnaire et probablement hépatique, chez un homme de 46 ans, ayant débuté par une symptomatologie abdominale et digestive, puis complétée par un syndrome néphrotique avec insuffisance rénale modérée. Confirmation par la PBR. Etat stationnaire.

- OBSERVATION N° 24 - (Sba ... N° 1004).

Homme de 27 ans, terrassier, adressé par le service de dermatologie pour protéinurie.

I - A.P. - Rien de particulier mis à part des angines fréquentes.

II - L'atteinte rénale se traduit par une protéinurie isolée, découverte en décembre 1957 à l'occasion d'une blennorrhagie aiguë.

. Protéinurie : 3,10 gr par 24 h., précisée par l'électrophorèse des urines : élimination de sérum albumine et Beta globulines, élimination presque exclusive de sérum albumine, traces d'autres albumines.

. Sédiment urinaire normal : compte Addis : Hem = 250/mn L = 3500/mn
Et présence de corps biréfringents.

Il n'y a pas de syndrome néphrotique, mais seulement une augmentation des α 2 globulines.

PT = 77 gr °/oo S/G = $\frac{44}{33}$ = 1,33

Electrophorèse : Alb = 38 % α 1 = 4,5 % α 2 = 15,5 %
β = 17 % γ = 25 %

Lipémie = 6,85 gr °/oo Cholestérol = 1,8 gr °/oo

Le ionogramme est strictement normal : urée = 0,37 gr °/oo
K = 5,16 meq Cl = 105 meq Na = 144 meq Hem = 51 %

Mais la filtration rénale est diminuée :
Clearances : Cm = 50 Urée
Cm = 31,5 Créatinine
La concentration et la dilution sont normales. L'U.I.V. est normale.

III - L'étiologie de cette protéinurie isolée est rapportée, en l'absence de tout contexte pathologique, à une glomérulonéphrite chronique, secondaire aux angines fréquentes présentées par le malade.

Bien que la sérologie syphilitique soit très positive, on refuse le diagnostic de spécificité rénale, étant donné sa découverte récente.

On décide une PBR, et on a la surprise de constater une amylose.

On pratique alors une épreuve au Rouge Congo qui est positive (fixation à 90 % en 1 h.).

On recherche des signes de diffusion et l'on trouve effectivement un gros foie mou, débordant de trois travers de doigt avec des épreuves hépatiques légèrement perturbées : Hanger ++ . ML = 3,5 . Floc. et RC = 0
Prothrombine = 95 %

On demande aussi une PBF qui ne montre pas d'amylose mais un état clair cellulaire généralisé sans cirrhose, ni réaction mésenchymateuse.

La rate n'est pas perçue.

Quant à l'étiologie de cette amylose, tous les examens pratiqués dans ce sens se sont avérés négatifs :

l'examen du sang est normal GR = 5.540.000
GB = 9.400 formule normale
le myélogramme montre une moëlle riche sensiblement normale sans plasmocytose,
les radiographies du squelette sont normales ainsi que les tomographies pulmonaires.

On admet donc l'amylose primitive.

IV - Examen anatomique -

. PBR . La ponction n'a retiré qu'un tout petit fragment qui contient cependant 6 glomérules. Les lésions sont majeures : tous les glomérules sont entièrement envahis par la substance amyloïde.

La structure du flocculus n'est plus reconnaissable. Les anses capillaires sont détruites par les nodules de substance amorphe au sein desquels il persiste quelques noyaux cellulaires; la coloration de Schiff permet de reconnaître des débris de la membrane basale presque entièrement détruite. Il existe de plus une fibrose débutante à la périphérie des glomérules.

La coloration au cristal violet montre une magnifique teinte pourpre de tout le glomérule et en lumière polarisée; avec le Rouge Congo on obtient une biréfringence particulièrement marquée. La paroi des petits vaisseaux trouvée sur la coupe est totalement infiltrée par la substance amyloïde.

La sclérose est modérée, entourant des tubes atrophiés indemnes de toute infiltration. Il existe de petites plages d'amylose au sein du tissu interstitiel, siège par ailleurs d'une discrète infiltration inflammatoire.

V - Evolution - Le malade est revu neuf mois plus tard. Il présente des douleurs lombaires et de l'hypochondre droit. La protéinurie persiste (1,6 gr $^{o}/_{oo}$), mais l'état rénal reste inchangé.

On recherche des signes d'atteinte tubulaire, l'épreuve d'acidification des urines à l'hyposulfite est normale, de même que la chromatographie des acides aminés urinaires.

Le foie est toujours volumineux. L'épreuve au Rouge Congo est cette fois négative : 75 % en 60 min., mais on refait une PBR qui montre toujours la présence d'amylose et des lésions identiques.

On le revoit en février 1960, puis en avril 1961, soit trois ans après la découverte de l'amylose : il n'y a pas de modification.

En résumé - Protéinurie isolée chez un homme de 27 ans, sans antécédents pathologiques, rapportée à une glomérulonéphrite chronique.

Découverte histologique d'une amylose, probablement primitive.

Pas de processus évolutif en un an, mais persistance des lésions anatomiques.

- OBSERVATION N° 25 - (Bes ...) - Observation publiée dans Lyon Méd. 1960 N° 28.

Jeune femme de 37 ans.

I - A.P. - Angines à répétition depuis l'âge de 15 ans, jusqu'à 25 ans, date de l'amygdalectomie.

Anthralgies, étiquetées maladie de Bouillaud, à 18 ans, avec une nouvelle poussée en 1944 et légère atteinte cardiaque de type imprécis.

Anémie hypochrome (GR + 2.480.000 VG = 0,90) résistante à la thérapeutique martiale, découverte en septembre 1950 et s'accompagnant d'un syndrome hémorragique : épistaxis essentiellement.

Troubles digestifs apparus en septembre 1956 : alternance de diarrhée et constipation avec douleurs abdominales, étiquetés "colite".

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique dont la toute première manifestation remonte à l'âge de 26 ans : légère bouffissure du visage, protéinurie à 2,4 gr °/oo s'accompagnant de poussées de cystite et les urographies montrent l'existence de reins doubles bilatéraux avec uretères doubles des deux côtés. Pendant 4 ans l'état rénal reste stationnaire; on note simplement quelques poussées de cystite. Puis le syndrome néphrotique se complète : apparition d'oedème, inversion du rapport S/G = 0,38, élévation des α_2 globulines, sans manifestations d'insuffisance rénale (urée = 0,25), l'épreuve au Rouge Congo s'avère négative. Devant la persistance des oedèmes, un traitement de Deltacortisone est institué, mais rapidement arrêté devant son inefficacité et même l'aggravation des oedèmes. La malade entre dans le service en juin 1957.

a) Le syndrome néphrotique biologique persiste, les oedèmes ayant disparu à la suite d'un traitement diurétique : Protéinurie = 4 gr par 24 h.

Protéines totales : 48 gr S = 18 G = 30 S/G = 0,60

Electrophorèse : Alb = 11 % α_1 = 7,5 % α_2 = 37 %

β = 1,5 % γ = 29,5 %

Cholestérol = 1,50 gr °/oo

Lipémie = 6,10 gr °/oo

b) Sans insuffisance rénale : Urée = 0,40 gr °/oo Na = 138 meq
CL = 108 meq K = 3,35 meq
Hem = 27 °/oo RA = 41,5 vol.

Examen du sédiment urinaire montre une pyurie et une hématurie microscopique. Addis = GR : 10.000/min GB = 25.000/min.

Diurèse = 1 litre.

Les examens complémentaires donnent les renseignements suivants :

examen cardiovasculaire normal, la TA = 11/6

légère hépatomégalie à l'examen abdominal

les manifestations hématologiques persistent : GR à 2.400.000

GB à 12.000 VG = 0,90 PN = 77 L = 10

E = 5 MM = 6 GM = 2

Myélogramme : présence de cellules RE à 14,4 % et cellules anormales

histiocytes = 3,6 et histioblastes = 3,2

Fer sérique = 79 γ par cc.

Le temps de Quick est allongé et il y a un abaissement de la prothrombine et la proconvertine. Hypocoagulabilité.

L'exploration du tube digestif ne montre qu'une légère image d'iléite. Par contre, il existe une insuffisance surrénale :

cortisone = 6,45 mg par 24 h. 17 cetos = 2,6 mg par 24 h.

Enfin la sérologie est négative.

III - L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance rénale, s'accompagnant de poussées oedémateuses et l'état général périclite. En mai 1958, soit un an après la première hospitalisation, l'azotémie est à 1,5 gr °/oo et la protéine importante; Il survient aussi des hémorragies utérines abondantes sans anomalie à l'examen gynécologique avec (octobre 1958) des épistaxis et des gingivorragies entraînant une anémie alarmante (GR = 1.300.000). Le bilan de coagulation pouvait faire évoquer la présence d'un anticoagulant, mais il n'a pas été possible de trouver celui-ci dans la circulation. Un mois plus tard, décembre 1958, apparition d'une péricardite confirmée par les radiographies et l'ECG et des signes d'auscultation évoquant la possibilité d'une mitralite. Tous ces signes persistent jusqu'à la mort de la malade qui survient brutalement en février 1959 dans une scène douloureuse de la base thoracique droite. L'urée était à 2,3 gr °/oo.

IV - L'étiologie de cette amylose n'a jamais été trouvée.

La collagénose, en particulier le lupus érythémateux, fut rejetée en raison de l'absence de cellules LE recherchées à plusieurs reprises.

Le myélome multiple fut envisagé mais l'absence de protéines anormales à l'électrophorèse, l'absence de protéinurie de Beuce Jones ont fait rejeter ce diagnostic bien qu'il ait été trouvé, une fois, une nette augmentation des plasmocytes (14 %) d'ailleurs non retrouvée par la suite.

Il n'y avait pas de tuberculose.

Quant au rhumatisme, on ne peut trancher la question d'une façon absolue. Mais une seule observation a été mentionnée jusqu'à présent dans la littérature (Jackson) et de plus l'atteinte cardiaque n'a pas été retrouvée. Les manifestations articulaires ultérieures peuvent être attribuées à l'amylose.

Enfin l'infection urinaire apparaît au cours du syndrome néphrotique et il s'agit vraisemblablement d'une infection secondaire à une néphropathie chronique.

Les arguments histologiques sont aussi en faveur d'une amylose primitive.

V - Examen anatomique -

. Macroscopie .

- Thorax : foyers d'hépatisation, disséminés dans les deux champs pulmonaires, mais prédominant aux bases.

Le coeur est de petite taille, la paroi du ventricule gauche est très épaisse, les valves aortiques sont anormales, l'une d'entre elles est rétractée, cartilagineuse, avec soudure des commissures. Rien à signaler par ailleurs.

- Abdomen - Les reins sont de taille normale, de surface granuleuse, blancs à la coupe, avec une corticale très mince.

Le foie est légèrement marbré (poids 2,05 kg).

Le pancréas, la rate et le tube digestif paraissent normaux.

. Microscopie .

Histologie - Reins : surcharge amyloïde majeure : les glomérules présentent l'aspect typique de boules homogènes, floues, éosinophiles, avec disparition des éléments cellulaires dans leur quasi totalité. Dans un même glomérule, la juxtaposition de plusieurs boules amyloïdes efface la structure du capillaire, réalisant de véritables pains à cacheter amyloïdes, dont certains sont en voie de fibrose.

Les vaisseaux, artères interlobaires, interlobulaires, artérielles afférentes et efférentes ont leur paroi épaissie par le dépôt amyloïde, les artères de gros calibre étant respectées.

Il existe une infiltration abondante du tissu interstitiel par des cellules lymphocytaires diffusément répandues dans tout le parenchyme, mais prédominant dans la corticale et au sein des zones particulièrement infiltrées on note des alternances d'atrophie et dilatation tubulaires.

Il n'y a pas de surcharge amyloïde du tissu interstitiel et des tubes.

Foie : stéatose discrète avec quelques infiltrats lymphomonocytaires des espaces portes. Les artérioles des espaces portes sont le siège d'une infiltration pariétale considérable.

Surrénales : importante surcharge de la fasciculée avec parfois constitution de dépôts nodulaires, de grande taille, située à la jonction spongiocytaire réticulée.

Rate : infiltration diffuse et majeure prédominant cependant sur la pulpe blanche et les corpuscules de Malpighi. Enfin on observe, en d'assez nombreux points, de petits foyers de macrophagie pigmentaire au sein de la substance amyloïde.

Myocarde : infiltration amyloïde des capillaires du tissu interstitiel, mais aussi de quelques fibres qui présentent un gonflement et une perte de la double striation croisée. Le dépôt amyloïde siège donc en pleine fibre myocardique et n'est pas retrouvé dans le tissu interstitiel.

On note aussi une infiltration et même la présence d'un important ilôt amyloïde, bien circonscrit en plein tissu fibreux valvulaire.

Poumon : à droite, lobe inférieur : aspect d'hépatisation grise de type pneumonique avec alvéolite fibrino-leucocytaire et présence de pneumocoque. Pas d'amylose. - A gauche : en plus de l'hépatisation, on note une infiltration amyloïde de quelques vaisseaux.

Pancréas : involution adipeuse partielle et sclérose péricanaliculaire et périlobulaire traduisant la pancréatite chronique. Surcharge amyloïde de tous les éléments vasculaires.

Oesophage : les tuniques artériolaires sont infiltrées par l'amylose.

Vessie : les artérioles du chorion sous-muqueux et des tuniques musculeuses sont infiltrées par la substance amyloïde. Par ailleurs, lésions de cystite subaiguë sans spécificité histologique.

Ganglions : on a trouvé dans tous les cas une surcharge des éléments vasculaires et, de plus, une réaction hyperplasique réticulaire diffuse des sinus et une anthracose modérée au niveau du ganglion rétrosternal, des dépôts amyloïdes occupant la presque totalité des centres clairs germinatifs périphériques dans un ganglion rétro-pancréatique.

Les veines de moyen calibre du tissu cellulo-adipeux rétro-sternal sont surchargées en amylose.

Prélèvements musculaires : du triceps et quadriceps normaux, mais infiltrations des vaisseaux au niveau du psoas. La peau est normale.

En résumé - Angines à répétition avec phénomènes inflammatoires polyarticulaires chez une jeune fille de 15 ans. Apparition conjointe à 26 ans d'un syndrome néphrotique clinique et biologique, d'une anémie hypochrome importante et d'un syndrome hémorragique; apparition ultérieure d'un syndrome digestif : diarrhée rebelle.

Evolution vers l'insuffisance rénale, la cachexie et la défaillance cardiaque.

Diagnostic histologique d'amylose.

- OBSERVATION N° 26 - (Fav ... N° 4420)

Femme de 51 ans, sans antécédents pathologiques notables, adressée pour néphrite chronique.

I - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique, dont la première manifestation remonte à la première grossesse de la malade : elle aurait eu alors une protéinurie avec oedèmes, mais lors des cinq autres grossesses, il n'y eut aucune manifestation rénale.

Quoiqu'il en soit, en juillet 1959, on retrouve cette protéinurie (4 gr) qui va bientôt s'accompagner de petits signes fonctionnels d'hypertension (céphalées, troubles visuels) et de douleurs lombaires.

Cependant, à l'entrée, en décembre 1961, on note seulement :

a) Un syndrome néphrotique avec protéinurie à 4,5 gr par 24 h.

PT = 37,8 mg °/oo

Electrophorèse : Alb = 41,5 % α_1 = 8,1 % α_2 = 26 %
β = 10,4 + 9,6 % γ = 4,4 %

Immunoélectrophorèse :

sérum : très forte accentuation relative de la ligne haptoglobine; nette β 2 A. Traces de γ globulines.

urines: énorme α 1 en parties redissoutes. Séruloplasmine vraisemblable. Composant α 2 léger important. Très grosse sidérophilline. Traces de γ globulines et de β 1 A.

Gel d'amidon :

sérum : très forte diminution de l'albumine. Très forte augmentation relative du composant α 2 lourd.

Elévation des β lipoprotéines. Absence presque totale des γ globulines

urines: très forte prédominance de l'albumine.
Signe fast α2 très marquée, comportant très certainement une haptoglobine monomère. Grosse sidérophilline, mais composant β 1 A distinct très net. Traces d'haptoglobine polymère. Traces d'α 2 macromolécules. Traces de γ globulines.

Conclusion : immunoélectrophorèse et gel d'amidon montrent une néphrose avec un gros retentissement sérique, une nette agammaglobinémie; la présence d'haptoglobine et de trace de séromucoïdes α 2 lourds, bien que peu importante, pourrait suggérer une atteinte inflammatoire surajoutée.

Lipides = 7,1 % α lipoprotéines
= 92,5 % β "
Burstein = 150 U.M.

b) Il n'y a pas d'insuffisance rénale.

Ionogramme est normal : Urée = 0,36 gr °/oo CL = 112 meq
K = 4 meq Na = 146 meq
RA = 28,4 vol. Ph = 7,44

Cependant les épreuves fonctionnelles sont perturbées :
Diurèse = 700 cc
Clearance urée : C s = 17
créatinine : C = 6

Chromatographie en acides aminés est normale

La tension, élevée (TA = 16,5/11) . L'auscultation cardiaque est normale. L'ECG et le F.O. sont normaux.

c) Par ailleurs le sédiment urinaire n'offre pas de modifications :
Compte Addis : L et H inférieurs à 500 par minute

II - L'étiologie de ce syndrome néphrotique est rapportée à une amylose, étant donné que l'épreuve au rouge Congo s'avère positive (RC = 90% de fixation après 1h.) et que l'on trouve une hépatomégalie volumineuse débordant jusqu'à l'ombilic, légèrement douloureuse.

La rate, par contre, n'est pas perçue.
On demande une P.B.R.

III - L'examen anatomique montre qu'il s'agit d'une amylose.

Devant cette amylose rénale, on fait une enquête étiologique soigneuse à la recherche d'une maladie amylogène.

Il n'existe pas de tuberculose pulmonaire comme en font foi les radiographies pulmonaires; les radiographies vésiculaires sont normales.

L'examen ORL complet ne montre aucun foyer infectieux. Seul l'examen stomatologique révèle l'existence d'une dent incluse avec, antérieurement, des abcès qui pourraient à la rigueur représenter des foyers infectants. On rejette cependant cette possibilité, l'infection ne paraissant pas suffisante pour déterminer une amylose.

Le médullogramme par ailleurs apporte un argument de poids en faveur d'une maladie de Kalher. Il existe en effet une plasmocytose importante à 13 % et l'examen soigneux de la lame montre qu'il s'agit de plasmocytes flammés caractéristiques du myélome.

Il pourrait donc s'agir d'une association amylose-myélome multiple.

Cependant l'absence de toute image radiologique anormale, de protéinurie anormale, l'existence d'une hypogammaglobulinémie importante à l'électrophorèse sans pic anormal, de même que les résultats de l'immunoélectrophorèse sont contre l'affirmation de ce diagnostic (Dr Creyssel).

Il paraît donc impossible de trancher le problème pour l'instant, d'autant plus qu'il existe souvent une plasmocytose réactionnelle dans l'amylose primitive sans maladie de Kalher.

IV - Evolution - La malade est revue 5 mois plus tard. Il existe toujours le syndrome néphrotique biologique; le foie est toujours perçu volumineux; TA = 19; il n'y a toujours pas d'insuffisance rénale, mais apparition d'une splénomégalie.

Les nouveaux examens n'apportent aucune indication en faveur du myélome multiple.

. PBR . Dans le fragment prélevé, on trouve 6 glomérules : l'un d'eux est en voie de fibrose. Dans tous les autres il existe une infiltration diffuse de la substance amyloïde, avec épaississement de la membrane basale, disparition de la lumière des capillaires; les anses capillaires détruites, remplies de substance amyloïde, sont agglomérées entre elles et adhérantes à la capsule. La fibrose interstitielle entoure des tubes atrophiés, à membrane basale épaissie. On constate aussi la présence d'amylose dans l'interstitium, sous forme de grandes coulées d'une substance rose pâle, floue.

Tous les vaisseaux sont aussi le siège d'une surcharge amyloïde.

En résumé - Syndrome néphrotique apparu depuis un an chez une femme de 51 ans sans antécédents pathologiques. L'épreuve au R.C. positive, la PBR montrent qu'il s'agit d'une amylose. L'enquête étiologique ne trouve qu'une plasmocytose médullaire et pose le problème d'une éventuelle amylose primitive associée à un myélome multiple.

- OBSERVATION N° 27 - (Cham ... N° 3131)

Femme de 59 ans adressée par l'hôpital de Grenoble pour syndrome néphrotique.

I - A.P. - Rien de particulier en dehors d'un eczéma facial apparu il y a un an et demi, soigné par le cortancyl, de petits troubles digestifs vagues et d'un épisode de cystite, isolé, en 1958.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique débutant en décembre 1959 par l'apparition d'une protéinurie (à 7 gr °/₀₀) et d'oedèmes des membres inférieurs. On porte, à ce moment, le diagnostic de néphrite chronique albuminurique d'étiologie inconnue. La thérapeutique n'amène pas d'amélioration et en mai 1960, lors d'une hospitalisation, on retrouve une protéinurie (25 gr °/₀₀) avec syndrome néphrotique, sans azotémie (urée = 0,46 gr °/₀₀).

Le traitement : diurétique et cortancyl, n'amène qu'une amélioration passagère, si bien qu'à son entrée dans le service, en septembre 60, on retrouve :

a) le syndrome néphrotique avec anasarque généralisé : oedèmes des membres inférieurs, ascite, épanchement pleural et dyspnée et prise de poids importante (13 kg en deux mois).

Protéinurie = 4,6 gr par 24 h.
PT = 29 gr °/oo S/G = 0,87
Electrophorèse : Alb = 24 % $\alpha 1$ = 5,15 % $\alpha 2$ = 40 %
β = 6,85 % γ = 13,7 %

Immunoélectrophorèse : sérum : très forte élévation du séromucoïde $\alpha 1$ ainsi que de l'haptoglobine et du séromucoïde lourd.

Lipides = 16 gr °/oo Cholesthérol = 5,44 gr °/oo

b) Les épreuves fonctionnelles rénales sont légèrement perturbées.

Clearance créatinine C = 73 cc/min Diurèse = 500 cc
urée C = 26 cc/min

Mais le ionogramme est normal :

urée = 0,25 gr °/oo CL = 102 meq K = 3,76 meq
Na = 139 meq RA = 50,3 vol. Hem = 44 %

Les examens complémentaires n'apportent rien : la recherche de cellules LE est négative, le myélogramme est normal (3 plasmocytes), la sérologie est négative.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est difficile à préciser. L'absence d'insuffisance rénale et d'hypertension (TA = 11,5/7,5) n'est pas en faveur d'une glomérulonéphrite chronique hydropigène.

De même, l'épreuve au Rouge Congo (16 % après 1 h.) négative, l'absence de signes de diffusion (le foie et la rate ne sont pas perçus) et l'inexistence d'antécédents pathologiques amylogènes font éliminer le diagnostic d'amylose.

IV - C'est l'examen anatomique qui fait le diagnostic.

La PBR montre qu'il s'agit d'une amylose.

On fait alors des examens complémentaires à la recherche d'une étiologie quelconque. Tous s'avèrent négatifs : les radiographies pulmonaires sont normales, les radiographies gastriques pratiquées, étant donné les troubles digestifs, sont normales. Le myélogramme ne donne aucune indication.

La malade sort après une nette amélioration.

On ne revoit plus la malade, mais on apprend son décès quelques mois après avec un syndrome néphrotique majeur incontrôlable par le traitement.

. PBR . Sur le fragment prélevé, on trouve 20 glomérules dont 6 ont un aspect fibro-scléreux en pain à cacheter. On trouve une surcharge amyloïde dans tous les glomérules, répartie de façon diffuse, épaississant la membrane basale et oblitérant les lumières capillaires, formant des nodules de substance amorphe avec disparition des noyaux.

Cependant, dans chaque glomérule, il persiste un certain nombre de capillaires perméables.

Dans la média des vaisseaux de moyen et de petit calibre, existence de dépôts amyloïdes. Il existe une fibrose importante du tissu interstitiel, surtout au niveau de la médullaire, avec quelques ilôts inflammatoires à cellules rondes.

Les tubes sont normaux.

Les colorations spécifiques confirment la présence d'amylose dans les glomérules et les vaisseaux. Rien au niveau des tubes et du tissu interstitiel.

En résumé - Amylose rénale primitive découverte par la ponction biopsie rénale chez une femme de 59 ans présentant depuis un an un syndrome néphrotique majeur sans

insuffisance rénale. La corticothérapie n'a entraîné qu'une amélioration transitoire, la malade évoluant rapidement en quelques mois vers l'anasarque généralisé incontrôlable.

- OBSERVATION N° 28 - (Be ...) - Observation personnelle du Pr Traeger.

Jeune femme de 28 ans, vient d'elle-même pour une protéinurie.

I - A.P. - Amygdalectomie à l'âge de 7 ans.
Rhumatisme articulaire aigu : poussées douloureuses articulaires répétées avec inflammation locale pendant 3 à 4 jours.

II - L'atteinte rénale se traduit par un syndrome néphrotique fruste débutant par une protéinurie isolée découverte à l'occasion d'une grippe, il y a 8 ans. Celle-ci disparaît par la suite, mais on la retrouve au cours d'une première grossesse qui se passe d'ailleurs sans incident. Depuis l'accouchement, cette protéinurie est permanente (1,20 gr) et on l'inventorie cinq mois plus tard. Il existe :

. un oedème des membres inférieurs,
. la protéinurie est à = 0,96 gr par 24 h.
. compte d'Addis = Hématies = 13.000/mn - Leucocytes = 50/mn
. PT = 57,5 g/litre S/G = 1,23, avec, à
. l'électrophorèse : Alb = 34,5 % α 1 = 8,3 % α 2 = 18,7 %
β = 22,8 % γ = 15,7 %

La clearance urée = 66,6 cc/min. est pratiquement normale.
. Les U.I.V. montrent de très gros reins et une petite dilatation du bassinet droit.
. La NF est normale = 4.050.000 GR GB = 11.400 V.S. = 28 %
Le reste de l'examen montre un foie débordant de 3 travers de doigt, mou; (Prot. = 95 %).
On perçoit un rein droit, non douloureux, à la palpation abdominale.
L'examen cardiaque est normal : TA = 13/7.

III - L'étiologie de cette atteinte rénale est révélée par la PBR :

IV - Examen anatomique -
. PBR . Sur le fragment prélevé, on note une infiltration amyloïde de tous les glomérules au nombre de 30. Les dépôts se font sous forme de masses arrondies agglomérées les unes aux autres, donnant l'impression d'une lobulation du floccu-lus. Il n'existe pratiquement pas de noyaux au sein de cette substance. Dans certains glomérules, l'atteinte est moins marquée et il persiste quelques anses capillaires perméables. 5 glomérules sont en voie de fibrose en pain à cacheter.
La substance amyloïde prend bien le cristal violet, mais se colore mal par le Rouge Congo et est faiblement biréfringente en lumière polarisée.
Les artères et les artérioles ont une surcharge amyloïde de leur média. Les tubes sont pratiquement normaux et indemnes de toute infiltration.
Le tissu interstitiel est le siège d'une discrète réaction inflammatoire lymphocytaire.

V - Evolution - La malade est revue cinq mois plus tard dans un état stationnaire.

En résumé - Jeune femme de 28 ans, sans antécédents pathologiques notables, présentant une protéinurie isolée découverte en cours d'un épisode grippal. Amylose découverte par la PBR.

Il s'agit vraisemblablement d'une amylose rénale primitive, aucune étiologie ne pouvant être mise en évidence, le rhumatisme articulaire aigu ne pouvant être mis en cause.

- OBSERVATION N° 29 - (Hut ... N° 2533)

Homme de 41 ans adressé dans le service pour vomissements incoercibles et azotémie.

I - A.P. - Rien de particulier en dehors d'une intervention chirurgicale pour hernie droite en 1944 et d'un éthylisme certain.

II - L'atteinte rénale se traduit par une insuffisance rénale dont la première manifestation remonte à plusieurs années par la découverte, lors d'une visite d'embauche, d'une protéinurie isolée. A ce moment-là, on aurait parlé de glomérulonéphrite chronique; aucune précision sur l'état rénal depuis cette époque.

C'est à l'occasion d'une infection bronchique, en janvier 1960, que l'insuffisance rénale se décompense rapidement : douleurs lombaires vives, oligurie avec urines bouillon de boeuf, hématuriques (Addis : GR = 173.000 ; GR = 5.000) et azotémie élevée : 1,65 gr °/₀₀.

Le traitement (antibiotiques, repos, régime) n'amène pas d'amélioration; l'azotémie reste élevée et le malade est alors envoyé dans le service.

a) A l'entrée, l'insuffisance rénale est majeure avec des perturbations biologiques considérables : déshydratation, vomissements incoercibles et confusion, avec une azotémie : 4,04 gr °/₀₀; acidose : CL = 102 meq Na = 138 meq
.. = 5,3 meq RA = 29,5 vol. Hem = 48 % Ca = 90 mg %
Anémie : N.F. = 3.630.000 GR 30.000 GB
Hb = 73 % Plaquettes = 30.000

Mais sans retentissement cardiovasculaire : TA = 14/8; F.O. normal à l'auscultation cardiaque, cependant, les bruits du coeur son assourdis; l'ECG ne montre aucune lésion caractéristique; le malade est légèrement dyspnéique.

b) Il s'y associe un syndrome néphrotique biologique :
Protéinurie = 4 gr °/₀₀
Protéines totales = 35 gr °/₀₀ S = 20 G = 15 S/G = 1,33 avec à l'Electrophorèse : Alb = 17,1 % $\alpha 1$ = 7,7 % $\alpha 2$ = 43 %
β = 15,2 % γ = 17 %
Cholestérol = 3,1 gr °/₀₀

c) Le culot urinaire montre l'existence d'une leucocyturie importante :
Addis : GR = 2.000/mn GB = 30.000/mn
Les radiographies des reins, sans préparation, sont normales.

d) Les examens complémentaires apportent les résultats suivants :

. sérologie négative
. signes d'inflammation VS = 40 % Fibrinogène = 10 gr °/oo
. le foie est perçu un peu douloureux, mais les tests hépatiques sont normaux
. radiographies pulmonaires normales.

III - L'étiologie de cette insuffisance rénale est rapportée à une glomérulonéphrite, l'épisode aigu actuel se greffant sur un fond chronique.

On fait cependant une réserve en raison de l'absence de facteurs déclanchant cette brusque décompensation et surtout à cause de la présence de pus dans les urines; et l'on se pose le problème d'une néphrite ascendante de cause indéterminée.

IV - Evolution - Trois jours après son entrée dans le service, le malade présente une hématurie franche, abondante et des hématémèses; l'état de torpeur s'accentue, entrecoupé de phases d'agitation, les réflexes ne sont plus obtenus, il existe en outre un rythme à trois temps, la tension se maintient à 12; l'urée reste à 3,25gr.

Devant cet état comateux, la ponction lombaire étant normale, on décide l'épuration extra-rénale le 18 février.

L'urée tombe alors à 1,12 gr et l'état rénal s'améliore, mais le malade meurt une semaine plus tard dans un tableau de collapsus irréversible.

V - C'est l'examen anatomique qui va permettre le diagnostic.

. Macroscopie .

- Thorax : le coeur est normal; il existe des zones de vaso-dilatation hémorragique au sein du parenchyme pulmonaire, normal par ailleurs.

- Abdomen : à l'ouverture, on trouve 2 litres de liquide d'ascite citrin, séro-fibrineux.

Les reins sont gros, d'aspect presque normal, mais la corticale est un peu pâle.

Le foie est de volume normal, de coloration jaune brun évoquant une hépatite graisseuse aiguë.

Le tube digestif et la rate sont normaux.

Le cerveau est un peu oedématié et congestif, le liquide céphalo-rachidien est xanthochromique.

. Microscopie .

Reins : surcharge amyloïde généralisée infiltrant tous les glomérules de façon plus ou moins intense et réalisant un empâtement, un épaississement de la membrane basale capillaire; certains glomérules présentent encore des anses capillaires indemnes de tous dépôts amyloïdes.

L'infiltration de la tunique moyenne des vaisseaux est modérée.

On trouve par contre des nappes de substance amyloïde au niveau du tissu interstitiel de la médullaire s'arrêtant à la jonction médullaire-cortex; l'interstitium est par ailleurs le siège d'une infiltration inflammatoire lymphocytaire de topographie périvasculaire à prédominance sous-corticale sans toutefois néphrite interstitielle vraie.

La vitrée des tubes distaux et des branches de Henlé est le siège d'une discrète surcharge amyloïde et il faut aussi noter la présence de cylindres hyalins dans certains tubes.

Le foie est normal.

La rate est le siège d'une infiltration amyloïde diffuse, dans tout le parenchyme, sans topographie spéciale.

Pas d'amylose au niveau du coeur.

Cerveau : discrète réaction méningée leucocytaire sans caractère spécifique (Dr Tommasi) avec prolifération de petits méningoblastes à la surface de l'arachnoïde. Cortex et substance blanche sont congestifs sans plus.

Le thalamus est normal, de même que le cervelet, hormis la petite réaction méningée exsudatrice à lymphocytes. Il existe des polynucléaires dans la fosse pédonculaire. Le bulbe est normal.

En somme, discrète réaction méningée exsudatrice sans caractère spécifique hépato-néphrite avec réaction méningée.

En résumé - Amylose découverte par l'examen anatomique chez un homme de 41 ans ayant présenté depuis déjà plusieurs années une protéinurie étiquetée glomérulo-néphrite. Décompensation rapide de l'insuffisance rénale au cours d'une infection bronchique et décès dans le collapsus.

Etant donné l'absence de tout antécédent pathologique, on admet l'amylose primitive à localisation splénique et rénale.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

Date du travail Année Auteurs	1944 AUERBACH cité par MIELLE	1949 DALHIN	1957 BERO	1958 MILLIEZ	1959 BRIGGS	1960 ARCHANE	1963 TRAEGER
Nombre de cas	468 cas	38	12	31	73	56	29
I. Secondaires		7 cas	2 cas	18 cas	7 cas	28 cas	16 cas
Tuberculose	80 %	→ 23 %	→ 22 %	→ 60 %	→ 13 %	→ 52 %	72 %
Suppurations pulmonaires		4 cas		6 cas	4 cas	16 cas	1 cas
diverses		8 "	1 cas	4 "	8 "	5 "	2 "
Paraplégie					22 "		1 "
Ulcère gastrique			1 "			1 "	
P.C.R.		3 "	3 "	2 "	4 "		
S.A.						1 "	1 "
Cancer		5 "			(1 "		
Sarcome		(			(2 "		
Hodgkins		(2 "	2 "		(3 "		
Lèpre					1 "	1 "	
Syphillis		1 "			1 "		
Mal.périodique						1 "	1 "
II. Primitives		8 cas	3 cas	1 cas	20 cas soit	2 cas	7 cas
			25 %		27 %	3,5 %	24 %
Atteinte rénale		?	2 cas	1 cas	18 cas	2 cas	7 cas

TABLEAU N° 1

Les différentes étiologies

- CHAPITRE I -

LES ETIOLOGIES

I - AMYLOSE SECONDAIRE

A. Les différentes causes -

La recherche des facteurs étiologiques au cours d'une amylose rénale revêt une importance d'autant plus grande que dans l'état actuel de nos connaissances, la seule façon d'agir sur le processus amyloïde est de traiter et supprimer la maladie responsable.

De plus cette recherche constante a mis en évidence l'apparition de nouvelles maladies susceptibles d'engendrer une amylose et cette liste ne cesse de s'étendre. C'est ainsi que ces dernières années, la maladie périodique, la sprue, et surtout le groupe des collagénoses, prennent une place de plus en plus importante dans la genèse de cette affection.

Pour chaque étiologie, nous envisagerons les données de la littérature, en essayant de noter l'évolution survenue ces dernières années, puis nous rapporterons les résultats trouvés dans nos observations (tableau n° 1).

Nous envisagerons d'abord les maladies suppuratives, tuberculeuses ou non, puis les maladies inflammatoires, dégénératives ou tumorales.

1) Les affections suppuratives

La tuberculose

C'était autrefois la maladie qui se compliquait le plus volontiers d'amylose. Elle demeure encore une des causes majeures de l'amylose, mais son rôle paraît pourtant moins exclusif qu'autrefois.

En effet si, pour HIGUCHI, en 1928, elle était incriminée dans 77,2 % des cas, pour AMBRACH dans 85 % des cas et pour ROSENBLATT (1933), sur 125 cas d'amylose, 88 % des cas étaient secondaires à une tuberculose; actuellement, grâce aux thérapeutiques modernes : découverte des antibiotiques, nouvelles techniques

chirurgicales, on note une diminution considérable de ce pourcentage. DALHIN constate des antécédents tuberculeux dans 23 % des cas, BERO dans 22 %, BRIGGS dans 13 % des cas.

Malgré ces chiffres optimistes, un certain nombre d'auteurs trouvent encore un pourcentage élevé, sans toutefois atteindre les proportions d'autrefois.

RUBENS-DUVAL note 48 % de tuberculose au cours des amyloses secondaires. MILLIEZ 60 %; ARCHANE, tout récemment, rapporte 28 cas de tuberculose au cours de 54 observations d'amylose secondaire (52 %). Cet auteur, toutefois, étudie l'amylose en milieu marocain, où l'on sait que la tuberculose conserve une incidence élevée.

En contradiction avec ces données récentes, nous avons été très surpris de constater un pourcentage particulièrement important de tuberculose chez nos malades. En effet, sur 22 observations d'amylose rénale secondaire, nous avons trouvé 16 fois des lésions tuberculeuses, soit dans 72 % des cas.

Peut-être cela tient-il, comme l'avait suggéré GIRARD, à la plus grande durée d'évolution de la bacillose, réalisée grâce aux thérapeutiques modernes.

Quelle est la nature des lésions tuberculeuses ?

Toutes les localisations tuberculeuses sont susceptibles d'engendrer une amylose, qu'il s'agisse de tuberculose osseuse, pulmonaire, ostéoarticulaire ou même péritonéale. Cependant les lésions pulmonaires sont de loin les plus fréquentes.

Si, autrefois, on pensait qu'il fallait des lésions bacillaires suppurantes, fistulisées, surinfectées, il est actuellement bien admis qu'une tuberculose pulmonaire chronique, plus ou moins étendue et non surinfectée, est largement suffisante pour déterminer une amylose.

PASTEUR VALLERY-RADOT, sur 18 cas d'amyloses secondaires à une tuberculose, trouve dix malades avec des lésions pulmonaires cavitaires simples.

ROSENBLATT ne trouve pas de suppuration dans 60 % des cas de tuberculose.

GIRARD enfin a étudié plus spécialement le problème de l'amylose chez les tuberculeux. Sur 38 malades porteurs d'une maladie amyloïde, 30, soit 76 % des cas, ne présentent pas de foyers suppuratifs, mais uniquement des lésions cavitaires plus ou moins importantes. Et chez huit malades seulement, il trouve des fistules ou une pleurésie purulente.

Cet auteur admet donc que la caverne pulmonaire sécrétante peut être considérée comme l'équivalent d'une fistule osseuse.

BENARD, de même, pense que la nature des lésions a une importance relative, et que c'est l'évolutivité des lésions qui joue le rôle principal, bien que dans certains observations (ROSENBLATT, LEVRAT et coll.), l'amylose soit apparue alors que la tuberculose était apparemment guérie.

Dans nos observations, un seul malade était porteur d'une tuberculose osseuse (Pott cervical), mais elle était associée à des lésions pulmonaires.

Une autre malade présentait une suppuration : une fistule pleurale ouverte à la paroi après pleurectomie et sécrétant encore après de nombreuses années.

Dans toutes les autres observations, il s'agissait de lésions cavitaires pulmonaires, mais la gravité de ces lésions était très variable :

- 5 fois les lésions étaient fixées, stabilisées depuis plusieurs années, au moment de l'apparition des lésions rénales,
- 2 fois il s'agissait de lésions peu importantes, peu évolutives, mais découvertes au cours de l'hospitalisation, donc n'ayant reçu aucune thérapeutique.

Le caractère relativement peu grave de ces 7 cas de tuberculose pulmonaire montre bien que le foyer infectant est souvent peu important et que l'amylose peut s'extérioriser cliniquement après la guérison des lésions tuberculeuses, et évoluer pour son propre compte.

- Mais dans les 9 autres cas, il s'agissait de tuberculoses pulmonaires graves et nettement évolutives, ces malades étant adressés par des sanatoria, donc en cours de traitement. Celui-ci d'ailleurs, dans quelques cas, était insuffisant, si bien que certains malades avaient subi des interventions chirurgicales.

On peut noter que dans un cas, l'existence de l'amylose rénale fut une source de difficultés thérapeutiques supplémentaires (obs. X). Cette jeune femme, grande bacillaire : cavernes bilatérales, péritonite tuberculeuse, n'avait reçu aucun traitement antibacillaire, toute tentative thérapeutique quelle qu'elle soit, entraînant un arrêt brutal des fonctions rénales.

Ainsi, dans la majorité des cas, il s'agit de tuberculoses étendues, résistantes à la thérapeutique médicale, ou de tuberculoses dont le traitement a été incomplet ou mal conduit.

ARCHANE, par contre, dans sa thèse, signale un fait assez curieux : les tuberculeux porteurs d'une amylose présentent des lésions relativement minimes, alors qu'au Maroc il est encore fréquent d'observer des tuberculoses historiques.

Quoi qu'il en soit, nous voyons qu'il existe toujours une forte proportion d'amylose d'origine tuberculeuse et l'on ne peut rayer cette affection de la liste des maladies amylogènes. Elle garde encore un rôle de premier plan.

C'est ainsi qu'on devra rechercher systématiquement une amylose devant toute atteinte rénale, si minime soit-elle, au cours d'une tuberculose. Les travaux de GIRARD établissent en effet que chez tous les tuberculeux ayant présenté une protéinurie, même isolée, il existe les lésions rénales amyloïdes à la vérification anatomique. C'est dire l'importance des examens systématiques, et la recherche d'une protéinurie chez tous les tuberculeux chroniques.

A côté des lésions tuberculeuses, un certain nombre de suppurations pourront entraîner une dégénérescence amyloïde.

Les suppurations chroniques dont la fréquence a heureusement décru depuis l'ère des antibiotiques.

Toute suppuration plus ou moins prolongée peut se compliquer d'amylose.

- Les suppurations pulmonaires essentiellement, qu'il s'agisse d'abcès du poumon, de bronchites à répétition, ou de dilatation des bronches. En fait cette dernière est la plus fréquente et la plus classique, et ceci est dû vraisemblablement à son évolution lente et chronique, difficilement améliorée par la thérapeutique. DALHIN dans ses statistiques rapporte deux cas de dilatation des bronches sur 31 observations.

Ici nous n'avons pas trouvé de malade ayant présenté cette affection, mais par contre un malade présentait une suppuration pulmonaire chronique survenue après une plaie thoracique (obs. 17).

- Les ostéomyélites viennent ensuite : (3 cas pour DALHIN) passant très souvent inaperçues ou oubliées par le malade. Il faut donc les rechercher très soigneusement.

Nous n'en n'avons pas trouvé dans nos observations.

- Les sinusites, de même, sont très souvent une découverte d'examen systématique, qu'il faut rechercher minutieusement.

LAROCHE et DALHIN signalent un cas chacun dans leur statistique, découverte d'examen.

Un de nos malades (obs. 20) présentait une sinusite maxillaire connue et traitée depuis vingt ans, mais encore suppurante. Il semble bien que l'on puisse affirmer son rôle dans la genèse de l'amylose puisqu'il s'agit d'un foyer suppuratif chronique.

ARCHANE retient aussi, dans sa thèse, un certain nombre d'amyloses rénales secondaires à des otites et des mastoïdites souvent mal traitées.

- Les infections urinaires sont signalées par tous les auteurs. Les plus fréquentes surviennent chez des grabataires (LAROCHE, BERO). Ceux-ci, d'ailleurs, associent souvent plusieurs foyers suppuratifs générateurs d'amylose : ostéomyélite, ulcères de decubitus, infection urinaire chronique.

C'est ainsi qu'un de nos malades (obs. 19) présentait, à la suite d'un accident, une paraplégie totale avec incontinence, ayant entraîné une infection urinaire chronique, des lithiases rénales à plusieurs reprises, et quelques années plus tard, une amylose rénale majeure, évoluant rapidement.

- Chez une malade (obs. 18), nous n'avons retrouvé comme seule étiologie qu'une suppuration des voies biliaires, apparue après de multiples interventions pour ulcère gastrique. Cette angiocholite n'avait pas fait parler d'elle depuis deux ans, au moment où l'on a découvert l'amylose rénale, mais il nous a semblé possible de retenir cette étiologie.

Peut-être même peut-on attribuer l'amylose à l'ulcère gastrique, puisque ARCHANE rapporte aussi deux cas d'amylose rénale secondaire à un ulcus gastrique.

Un autre de nos malades a présenté un ulcère gastrique, mais contemporain de l'amylose rénale, si bien que l'on peut rejeter toute influence de celui-ci sur l'atteinte rénale, d'autant plus qu'il existait un autre facteur amylogène.

- enfin DALHIN mentionne un cas d'amylose secondaire à une rectocolite hémorragique. Cependant il peut être difficile d'affirmer ce diagnostic étant donné les possibilités fréquentes d'atteinte du tractus digestif dans la maladie amyloïde (DALHIN 55 %, GAFNI et SAHAR 90 %).

C'est ainsi que chez un de nos malades, nous avons rejeté le diagnostic de rectocolite hémorragique pour affirmer la nature amyloïde des lésions digestives, vérifiées d'ailleurs par l'examen anatomique (obs. 17).

A côté de ces affections, un certain nombre de maladies non suppuratives peuvent se compliquer d'amylose avec une particulière fréquence.

2) Les affections non suppuratives

a) Les maladies rhumatismales tiennent une place de choix.

- C'est essentiellement la polyarthrite chronique rhumatismale qui se complique d'amylose. Pour les anciens, elle était une étiologie exceptionnelle, mais depuis les publications de TEILUM et LINDALH, on admet la fréquence de la dégénérescence amyloïde au cours de son évolution.

Ces auteurs pratiquèrent 28 autopsies de malades atteints de polyarthrite et trouvèrent dans 17 cas des dépôts amyloïdes viscéreux. Cependant, dans un seul cas, il existait une traduction clinique de l'atteinte rénale.

Comme pour la tuberculose, l'existence d'une lésion rénale, protéinurie minime ou isolée, au cours d'une polyarthrite rhumatismale, doit faire évoquer immédiatement la possibilité d'une dégénérescence amyloïde. Et nous verrons, outre l'intérêt pronostique, les conséquences thérapeutiques de ce diagnostic, étant donné l'influence défavorable de la corticothérapie au cours des amyloses.

Les formes graves et prolongées de la polyarthrite chronique rhumatismale sont classiquement les plus amylogènes (10 à 25 % des cas pour RUBENS-DUVAL). En fait, toute évolution un peu prolongée peut entraîner une amylose. La localisation viscérale de celle-ci est la plus fréquente (40 %).

Nous n'avons trouvé aucun cas de polyarthrite parmi nos observations.

- Par contre, dans deux observations, nous avons trouvé une spondylarthrite ankylosante. Chez un malade (obs. 16) elle n'était qu'au début de son évolution et s'associait à une tuberculose pulmonaire. On peut donc rejeter la spondylarthrite comme maladie amylogène. L'autre malade (obs. 21), par contre, présentait une forme majeure, évoluant depuis vingt ans, et pour laquelle il avait subi de nombreuses interventions. Il est donc vraisemblable d'admettre cette étiologie à l'origine de la dégénérescence amyloïde.

Cette étiologie est rarement signalée dans la littérature.

ARCHANE, toutefois, rapporte une observation et RUBENS-DUVAL fait aussi mention d'un cas d'amylose hépato-spléno-rénale secondaire à une spondylarthrite.

- Enfin JACKSON rapporte un cas d'amylose secondaire à un rhumatisme articulaire aigu. Il s'agissait d'un homme de 39 ans, asthmatique, qui présentait une défaillance cardiaque depuis 7 à 8 ans. Celle-ci était due à un rétrécissement mitral d'origine rhumatismale.

Cet auteur ne donne pas d'autres précisions. L'autopsie a montré des lésions de sclérose coronaire et une sténose mitrale et une infiltration amyloïde modérée de la rate. Cependant il a aussi été trouvé un ulcère duodénal cicatrisé et l'on peut se demander s'il n'a pas joué un rôle dans la génèse de cette amylose splénique.

b) Les collagénoses.

Se compliquent assez rarement de dégénérescence amyloïde. La plupart du temps, elles n'ont aucune traduction clinique et sont découvertes à l'autopsie.

C'est ainsi que la périartérite noueuse, le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie peuvent s'associer à une maladie amyloïde.

WEGELIUS a rapporté une observation de lupus, soigné pendant de longues années par l'ACTH et qui a présenté une dégénérescence amyloïde.

MIRANZE, tout récemment, a publié un cas de néphrose amyloïde survenu au cours d'une dermatomyosite aiguë récidivante.

Un de nos malades (obs. 7) présentait à l'examen anatomique des lésions histologiques du type périartérite noueuse. Cependant cette affection ne peut être en cause, ici, dans la génèse de l'amylose puisqu'il s'agissait d'un tuberculeux pulmonaire. On peut se demander, d'autre part, si la périartérite n'était pas secondaire au traitement intensif et prolongé par le Rimifon.

c) La maladie périodique.

Les travaux récents de MAMOU et CATTAN attirèrent l'attention sur la fréquence de l'association maladie périodique-dégénérescence amyloïde, celle-ci atteignant en particulier le rein.

ARNARDI, dans sa thèse, rapporte cinq observations d'amyloses secondaires à une maladie périodique.

Etant donné l'intérêt actuel de cette étiologie, nous exposerons brièvement les travaux de MERY et PATTE. Ces auteurs, à propos de six observations, étudient les néphropathies survenant au cours de la maladie périodique et font une revue des publications antérieures. Ceci leur permet d'admettre que les manifestations rénales de la maladie périodique sont toujours l'expression d'une amylose rénale.

En effet, la totalité des examens histologiques rénaux pratiqués, soit biopsiques, soit nécropsiques, ont montré qu'il s'agissait de lésions amyloïdes typiques. C'est ainsi qu'ils recueillent dans la littérature 25 observations de néphropathies amyloïdes vérifiées anatomiquement.

Dans deux observations, publiées avant les travaux de MAMOU, concernant deux frères ayant eu une maladie périodique et morts en insuffisance rénale, le diagnostic histologique d'amylose n'a pas été porté, mais il est fait mention, dans le compte-rendu, de la présence d'une substance hyaline évoquant la substance amyloïde.

D'autres observations de maladie périodique avec lésion rénale, ne comportent pas d'examen histologique rénal, mais on peut affirmer l'amylose car elle fut prouvée par un examen anatomique d'un autre organe (biopsie rectale ou gingivale) et vérifiée, dans quelques cas, par une PBR ultérieure.

D'autre part, le fait qu'il n'a jamais été trouvé aucune autre lésion spécifique toutes les fois que l'examen histologique rénal a été fait, est un argument de poids pour considérer l'amylose comme certaine en cas de néphropathie au cours d'une maladie périodique.

L'atteinte amyloïde au cours de cette affection n'est d'ailleurs pas localisée au seul rein. La rate, les surrénales sont très souvent atteintes. Par contre, il est intéressant de noter que le parenchyme hépatique n'est pratiquement jamais atteint.

L'atteinte myocardique ou endocardique a été parfois signalée. Enfin, dans tous les cas, il existe une infiltration vasculaire diffuse.

Ces auteurs ne signalent aucune particularité clinique : l'atteinte rénale revêt l'allure d'une néphropathie amyloïde classique. Il ne semble pas y avoir de relations entre la sévérité des manifestations cliniques de la maladie

périodique et la survenue de l'amylose. De même la néphropathie n'a aucune influence sur les autres manifestations cliniques de la maladie périodique.

C'est ainsi qu'un de nos malades (obs. 22), porteur d'une amylose rénale, présentait très certainement une maladie périodique.

d) Certains cancers, principalement les cancers digestifs, peuvent aussi se compliquer d'amylose.

La fréquence de cette étiologie est variable suivant les auteurs :

- pour DICKINSON 2 % (cités par MIELLE)
- pour HIGUCHI 2,4 %
- mais pour DALHIN la fréquence serait plus importante : 16 %.

Les cancers le plus souvent rencontrés sont, par ordre de fréquence : les hypernéphromes, les cancers utérins, puis les cancers digestifs, estomac principalement.

La localisation des dépôts est variable, réalisant la forme typique hépato-spléno-rénale, ou atypique.

Nous n'avons aucune observation dans ce cas.

e) Parmi les hémopathies malignes, l'association maladie de Hodgkin-maladie amyloïde est bien connue.

De nombreux cas ont été rapportés dans la littérature (thèse. FABRE - CAMELIN).

Par contre, les leucémies myéloïdes constituent une étiologie exceptionnelle.

Quant à la maladie de Kalher, son association avec l'amylose pose des problèmes d'ordre nosologique. En effet, elle réalise le plus souvent une amylose atypique à localisation cutanéo-muqueuse et musculaire, avec des propriétés tinctoriales rappelant les amyloses primitives (BRAUSTEIN). Si bien qu'elles furent nommées "paramyloïdoses" par FRULHING. Mais il peut exister parfois une atteinte rénale (CAUCHE).

f) Il faut enfin rappeler que la syphillis, arrivée au stade tertiaire, constituait autrefois une étiologie classique. BRIGGS mentionne un cas dans ses statistiques.

DALHIN rapporte un cas, LAROCHE deux, mais associés à d'autres facteurs amylogènes, si bien qu'on ne saurait l'incriminer.

Dans nos observations, un malade est porteur d'une sérologie très positive, mais sans aucune manifestation clinique, et comme il s'agit d'un sujet jeune, il paraît logique de rejeter cette étiologie (obs. 24).

B. L'association de différents facteurs.

Il est fréquent de constater chez un même malade l'association de plusieurs facteurs amylogènes.

C'est ainsi que chez les paraplégiques coexistent souvent plusieurs foyers suppuratifs : ulcères de decubitus, ostéomyélite chronique, infection urinaire.

Dans notre statistique, nous avons trouvé deux fois des associations :

- une tuberculose pulmonaire associée à une spondylarthrite ankylosante, toutes deux génératrices d'amylose (obs. 16);
- nous avons vu aussi qu'un malade présentait une tuberculose pulmonaire associée à une périartérite noueuse (obs. 7).

C. Date d'apparition de l'amylose.

Quelle est approximativement la date d'apparition de l'amylose par rapport à la maladie causale ? Elle varie en fait suivant l'étiologie. Elle est très souvent difficile à déterminer étant donné que l'amylose rénale peut évoluer pendant un certain temps sans aucune traduction clinique et que ses manifestations au début passent le plus souvent inaperçues chez un grand nombre de malades non soumis à des examens systématiques.

En règle générale, l'amylose survient entre 3 à 10 ans après le début de la maladie amylogène.

MILLIEZ et DALHIN trouvent respectivement une durée de 5 à 10 ans et 3 à 5 ans d'évolution du foyer amylogène.

Nous retrouvons, dans l'ensemble, des chiffres à peu près identiques : la découverte de l'amylose, pour la plupart des cas, se situe entre 3 à 7 ans après le début de la maladie causale.

Pourtant dans une observation (n° 7), nous avons trouvé une lésion rénale un an après le début d'une tuberculose pulmonaire évolutive. D'ailleurs deux observations de LAROCHE étaient dans le même cas et GIRARD estime qu'il existe une évolution inférieure à un an dans 13 % des amyloses secondaires à une tuberculose.

De toute façon, les travaux expérimentaux de COHEN et CALKINS ont montré qu'il fallait au moins trois mois d'évolution pour obtenir des lésions rénales : ils font des injections quotidiennes de 5 cc de caséinate pur à des lapins. Au bout d'un mois, ils ne trouvent aucune lésion amyloïde. Après deux mois, il existe une infiltration splénique, mais pour réaliser une surcharge rénale, il faut attendre trois mois. A partir de ce moment, il y a toujours une dégénérescence amyloïde.

Mais la date d'apparition peut être beaucoup plus éloignée. C'est ainsi que nous trouvons 15 et 20 ans d'évolution dans deux de nos observations : au cours d'une sinusite maxillaire (obs. N° 20) et au cours d'une spondylarthrite ankylosante (obs. 21). Au cours des maladies rhumatismales, il est fréquent d'observer de tels délais d'apparition : TEILUM trouve en moyenne des durées d'évolution de 28 ans.

D. La frequence de l'atteinte rénale.

La fréquence de la localisation rénale au cours des différentes maladies amylogènes est assez variable.

- GIRARD, pratiquant des autopsies chez 25 tuberculeux porteurs d'une amylose, ne trouve les lésions rénales que dans 16 % des cas.

- Par contre, au cours de l'évolution des polyarthrites chroniques rhumatismales, RUBENS-DUVAL signale une dégénérescence amyloïde dans 85 % des cas.

- De même nous avons vu que les néphropathies amyloïdes s'associaient volontiers à la maladie périodique.

MAMOU et CATTAN notent huit fois une atteinte rénale sur 14 observations, soit dans 56 % des cas.

De toute façon, l'importance de cette localisation est primordiale. L'atteinte rénale est pratiquement la seule localisation à avoir une traduction clinique et c'est elle qui conditionne le pronostic.

II - AMYLOSE PRIMITIVE

A côté de ces amyloses, secondaires aux différentes maladies étudiées, il existe un certain nombre d'amyloses rénales pour lesquelles on ne trouve aucune étiologie.

Nous avons vu que les amyloses primitives présentaient surtout des localisations atypiques cutanéo-muqueuses, cardiaques et musculaires, sans atteinte viscérale.

Pourtant, l'atteinte rénale, au cours de ces amyloses, est assez fréquente, qu'il y ait ou non une traduction clinique :

MATTHEWS, dans 56 cas d'amyloses primitives atypiques, trouve dans 24 cas une atteinte rénale (43 %).

HIMBERT, au cours des cardiopathies amyloïdes primitives trouve aussi des lésions rénales dans 75 % des cas.

D'autre part, des publications récentes et de plus en plus nombreuses font mention d'amyloses à localisations uniquement hépatique et rénale pour lesquelles toutes les recherches étiologiques se sont avérées négatives.

Ainsi GIRARD, en 1954, à propos d'une observation d'amylose primitive hépato-rénale, passe en revue les observations publiées dans la littérature et trouve 15 observations à localisation hépatique ou rénale n'ayant aucun antécédent pathologique susceptible d'engendrer une amylose.

Depuis, de nombreux cas ont été rapportés :

- BERO sur 12 observations d'amylose trouve deux cas d'amylose rénale primitive;
- MILLIEZ, dans 31 cas d'amylose rénale, mentionne une observation sans étiologie décelable;
- De même ARCHANE, sur 56 cas d'amylose rénale, rapporte deux cas sans antécédents pathologiques notables;
- Dans la thèse de PALUS sur l'amylose rénale, aucune maladie amylogène n'a été trouvée dans deux observations;
- Enfin POTVILIEGE et P. MARIE, chez l'enfant, rapportent tous deux un cas d'amylose rénale typique pour lequel il n'a pas été possible de mettre en évidence une étiologie valable.

Nous voyons donc que les observations d'amyloses rénales primitives sont relativement fréquentes. Cependant on ne peut admettre une amylose comme primitive que si les recherches étiologiques ont été minutieusement effectuées. Un foyer

amylogène ancien ou minime peut en effet fort bien passer inaperçu.

Parmi nos observations, nous avons trouvé sept malades qui ne présentaient aucune maladie susceptible d'engendrer une amylose malgré une recherche aussi poussée et précise que possible.

Dans un cas (obs. N° 26) il s'est posé le problème d'une association avec un myélome multiple, la plasmocytose médullaire étant en faveur de ce diagnostic. Mais il existait une très forte hypogammaglobulinémie et les tracés électrophorétiques faisaient rejeter cette hypothèse, si bien qu'il n'a pas été possible de trancher définitivement la question. On sait que l'atteinte rénale au cours d'une maladie de Kalher est rare mais possible (CAUCHE).

De toutes façons, il ne peut être question de séparer, tout au moins du point de vue séméiologique, les amyloses secondaires des amyloses "primitives" puisque, dans leur localisation rénale, toutes deux réalisent des tableaux cliniques identiques de néphropathie amyloïde.

III - ROLE DU TERRAIN

Existe-t-il un terrain favorable, prédisposant à la maladie amyloïde ?

Cette affection survient aussi bien chez l'homme que chez la femme. Il semble cependant exister une légère prédominance du sexe masculin : MILLIEZ note deux fois plus d'amyloses chez l'homme que chez la femme. De même, dans nos observations, nous avons constaté 20 cas d'amylose rénale survenant chez des hommes et 9 chez des femmes.

Dans l'amylose primitive, les auteurs ne sont pas tous d'accord : BUERGER signale une fréquence plus grande d'amylose cardiaque sénile primitive chez la femme, alors que BRIGGS constate 62% d'amylose primitive chez l'homme pour 38 % chez la femme. Ici, dans nos 7 observations d'amyloses primitives, il semble exister une plus grande fréquence dans le sexe féminin, puisque quatre fois il s'agissait de femmes.

La maladie survient à tout âge, plus fréquemment cependant entre 30 et 70 ans. On retrouve pratiquement toujours ces chiffres, qu'il s'agisse d'amylose primitive ou secondaire, exception faite, évidemment, des amyloses cardiaques

séniles survenant après 70 ans et découvertes à l'autopsie. ARCHANE pourtant, sur 56 observations d'amyloses secondaires, rapporte 15 cas d'amyloses survenues entre 10 et 20 ans.

Ici la répartition des âges se fait à peu près régulièrement entre 25 et 70 ans. Sept cas, toutefois, se situent entre 20 et 30 ans, dont deux cas d'amylose primitive.

Une malade enfin (obs. 12) était âgée de 81 ans, mais le tableau clinique de défaillance cardiaque, l'absence d'atteinte rénale majeure, permettent peut-être de placer cette observation dans le cadre des amyloïdoses séniles. Mais nous n'avons malheureusement pas la preuve histologique de l'atteinte cardiaque.

L'influence du terrain allergique prend, par contre, un intérêt grandissant. La fréquence de l'amylose chez les sujets allergiques avait déjà été signalée par LAROCHE, mais ARCHANE, dans sa thèse récente, fait une étude détaillée des manifestations allergiques au cours de la maladie amyloïde.

Il pratique une enquête allergologique poussée dans 25 observations : ces malades sont pris au hasard, d'âges différents et d'étiologies variées : 11 tuberculeux, 9 cas de dilatation des bronches, les autres ayant des maladies amylogènes variées :

- sur ces 25 cas, 20 fois il existait des manifestations cliniques d'allergie, surtout d'ordre respiratoire. En fait, un seul cas sur les cinq restants ne présentait aucune manifestation allergique, les autres n'ayant pas été interrogés dans ce sens;
- dans 42 % des cas, il trouve une éosinophilie sanguine supérieure à 6 %;
- enfin, cet auteur pratique des tests cutanés par voie intradermique, comprenant 11 allergènes.

Dans 2/3 des cas, il obtient une réponse cutanée positive ou très positive.

Dans 1/3 des cas, la réponse est très faible ou inexistante.

Il prend alors des témoins parmi les malades ayant une affection rénale :

. dans 1/3 des cas seulement la réponse est positive,

. dans les 2/3 les tests sont négatifs.

Et il constate que la différence entre les taux de réactions positives des deux catégories augmente en même temps qu'augmente le taux de dilution de l'allergène.

Il vérifie ces données en pratiquant les tests sur des sujets normaux et sur des asthmatiques, et il prouve ainsi que les réponses sont pratiquement toujours parallèles entre les sujets porteurs d'une amylose et les asthmatiques.

Ainsi il semblerait bien que l'amylose se développe plus volontiers chez les sujets allergiques.

Dans notre étude, nous avons trouvé quatre malades ayant eu des manifestations cliniques d'allergie : asthme, oedème de Quincke, mais malheureusement, il n'a pas été pratiqué de recherches plus précises dans ce sens.

Il faut rapprocher de cette notion de terrain prédisposant, l'existence de formes familiales.

De nombreux auteurs rapportèrent de telles observations, mais c'est surtout RUKAVINA qui étudia plus spécialement ce problème. Ces amyloses apparaissent comme du type d'amylose primitive et se transmettent sur le mode dominant. Elles peuvent avoir ou non une traduction clinique, mais se manifestent chez tous les membres d'une même famille par la présence d'une globuline sérique anormale entre les alpha 2 et les beta globulines. S'agit-il, dans les cas sans manifestations cliniques, d'une forme mineure de la maladie amyloïde ou des premières manifestations de la maladie ?

La découverte de l'amylose au cours de la maladie périodique pose les mêmes problèmes de nature génétique. Il est possible que le gène responsable de la maladie périodique conditionne deux caractères phénotypiques différents : les accès de la maladie périodique et l'amylose.

Ces notions pourront peut-être apporter des éléments importants dans l'élaboration de la pathogénie de l'amylose qui demeure encore assez mystérieuse.

IV - FACTEURS FAVORISANTS

Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de jouer un rôle favorisant dans l'apparition d'une amylose. C'est ainsi que depuis les travaux de LATVA-LAHTI, les hormones cortico-surrénales sont considérées comme pouvant aggraver une amylose préexistante ou même favoriser son apparition.

On cite toujours l'observation de WEGELIUS : apparition d'une amylose rénale au cours de l'évolution d'un lupus érythémateux traité par l'ACTH. WEST rapporte de même une observation d'amylose survenue au cours d'une polyarthrite chronique rhumatismale soignée par les corticoïdes.

LAROCHE signale aussi 7 cas d'amyloses rénales à forme néphrotique nettement aggravées par l'ACTH ou la cortisone.

Nous-même avons pu constater une fois le rôle favorisant des corticoïdes. Mme Chamb... (obs. n° 27) présentait un syndrome néphrotique majeur. Après un traitement par le cortancyl, pendant quelques mois, il y eut une amélioration passagère et une régression partielle des oedèmes. Mais ceux-ci réapparurent peu après, nettement aggravés, puisque la malade décéda quelques mois plus tard dans un tableau d'anasarque incontrôlable par toute thérapeutique.

C'est dire l'importance de la découverte d'une amylose au cours notamment des maladies rhumatismales et des collagénoses et la prudence à observer dans l'indication des corticoïdes dans le traitement de ces maladies.

D'autres facteurs thérapeutiques peuvent avoir aussi une action néfaste sur l'amylose :

. les médications cytolytiques : moutarde azotée, Radiothérapie, ont le même potentiel amylogène. On connaît de nombreuses observations d'amylose apparues chez des malades porteurs d'une maladie de Hodgkin et traités par les moutardes azotées. (BERO, thèse de FABRE-CAMELIN).

. Les médications auriques, de même, au cours des maladies rhumatismales, pourraient favoriser l'apparition d'amylose.

Enfin, nous rangerons dans ce cadre les interventions chirurgicales qui peuvent avoir une incidence fâcheuse sur l'évolution de l'amylose (observations de GIRARD, CHRETIEN). Nous avons aussi un cas où l'amylose rénale s'est manifestée peu de temps après une thoracoplastie (obs. 7); et surtout une malade présentant une amylose rénale, dont l'évolution paraissait stationnaire, qui a fait une insuffisance rénale rapidement fatale après une pneumonectomie (obs. N° 6).

Le facteur diététique, carence en vitamine C, confirmé par les expériences de TEILUM, ne semble pas jouer un rôle primordial dans la génèse de l'amylose rénale.

=-=-=-=-=-=-

- C H A P I T R E I I -

ETUDE CLINIQUE

I - ATTEINTE RENALE

La maladie amyloïde peut évoluer pendant un certain temps sans avoir aucune traduction clinique, ses localisations extra-rénales étant, la plupart du temps, silencieuses. L'existence d'une hépatomégalie par exemple est un symptôme banal chez les personnes d'un certain âge.

Par contre l'atteinte rénale, encore qu'elle puisse être latente (GIRARD chez les tuberculeux - RUBENS-DUVAL chez les rhumatisants) va attirer l'attention sur un certain nombre de faits. Les circonstances de découvertes sont variables mais peuvent réaliser trois tableaux cliniques différents :

- il peut s'agir d'une protéinurie isolée (2 cas)
- d'un syndrome néphrotique (12 cas)
- d'une insuffisance rénale (15 cas)

1. Protéinurie isolée -

Elle peut être le premier signe de l'atteinte rénale. C'est une manifestation fréquente de l'amylose rénale (95 % des cas pour DALHIN). Malheureusement elle passe souvent inaperçue et, en fait, on voit rarement le malade à ce stade.

C'est ainsi que nous n'avons vu que deux malades à ce stade : une découverte d'examen systématique chez un tuberculeux et une découverte fortuite au cours d'une hospitalisation pour tout autre chose (obs. N° 6 - 24).

La protéinurie est permanente, plus ou moins massive, variant d'un examen à l'autre. Elle n'atteint généralement pas de taux impressionnant et peut être relativement discrète : de 0,8 à 3,1 gr/24 h.

L'électrophorèse urinaire, lorsqu'elle a été pratiquée, montre une élimination prédominante d'albumine.

Nos deux observations ne montraient aucune anomalie du sédiment urinaire bien que la plupart des auteurs aient trouvé une hématurie microscopique (LAROCHE).

Par contre les épreuves fonctionnelles rénales étaient perturbées dans les deux cas : clearances perturbées avec des épreuves de dilution et concentration et une urographie normale dans un cas; clearances perturbées avec un ionogramme rigoureusement normal dans l'autre cas.

2. Syndrome néphrotique -

L'amylose rénale revêt volontiers l'aspect d'un syndrome néphrotique pur de toute manifestation d'insuffisance rénale.

Pour MILLIEZ, ce serait le cas le plus fréquent : 80 % des malades sont envoyés pour "néphrose lipoïdique". HEPTINSTALL et DALHIN par contre ne trouvent que 20 % et 14 % des cas.

Ici 12 de nos malades, soit 41 % des cas, présentaient les signes caractéristiques du syndrome néphrotique.

- Les oedèmes ne sont pas toujours présents (DALHIN 37 % des cas, ici 25 %) et lorsqu'ils existent, ils sont d'importance variable : discrets, aux membres inférieurs, ou volumineux, pouvant même réaliser un véritable tableau d'anasarque : 3 malades présentaient soit un épanchement pleural, soit une lame d'ascite ou l'association des deux.

- La protéinurie est constante. Elle offre les mêmes caractéristiques que précédemment avec cependant un taux supérieur : 4,14 gr/24 h. de moyenne, pouvant aller jusqu'à 10 gr/24 h. (obs. N° 7). Toutefois elle est moins importante qu'au cours des syndromes néphrotiques d'autre origine.

Elle peut parfois s'accompagner de lipurie.

- Le syndrome humoral.

a) La protéinémie, comme dans tout syndrome néphrotique, est toujours abaissée. La moyenne des chiffres donne un taux de protéines de 52,6 gr $^{o}/_{oo}$. Mais elles peuvent être très diminuées : 29 gr $^{o}/_{oo}$ ou à l'inverse, rester normales : la protéinémie était normale dans deux cas (soit 17 % des cas).

Et le rapport S/G était inversé huit fois sur les dix cas où cet examen a été pratiqué.

b) Les études électrophorétiques ont montré des modifications de la répartition des diverses fractions protéiques :

- l'albumine est toujours nettement abaissée au-dessous de 40 %, les chiffres moyens étant de 30 % pour l'ensemble des examens effectués;
- les globulines sont très augmentées : comme dans tout syndrome néphrotique, les alpha2globulines sont élevées alors que les alpha 1 globulines sont sensiblement normales. En effet, dans tous les cas, la fraction des alpha 2 globulines a un taux supérieur à 12 %, la moyenne étant de 26 %.

Les Beta globulines sont très légèrement augmentées dans l'ensemble: 15%.

Il est par contre très intéressant de noter que les gamma globulines sont pratiquement normales ou augmentées, à l'inverse de ce que l'on trouve dans les syndromes néphrotiques d'autre origine.

Dans nos 12 observations, nous n'avons noté qu'une seule fois une hypogammaglobulinémie (4,4 %) confinant à l'agammaglobulinémie; mais dans tous les autres cas, loin d'être diminuées, elles étaient normales ou augmentées, variant de 13,7 % à 40 %, la moyenne étant de 20,9 %.

Ces constatations ont un grand intérêt car elles pourront orienter le diagnostic, dans une certaine mesure, au cours d'un syndrome néphrotique : l'existence d'une hyper gammaglobulinémie ou d'une gammaglobulinémie normale pourra faire soupçonner une amylose.

Cependant tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point.

Si MOLINA et BENHAMOU (cités par MILLIEZ) trouvent toujours un taux normal ou augmenté de gamma globulines dans l'amylose rénale, par contre MILLIEZ ne trouve jamais d'hypergammaglobulinémie ; sur 15 observations : 4 fois le taux est normal, 3 fois entre 10 et 12 gr °/$_{oo}$ et 8 fois très abaissé (<10 gr °/$_{oo}$). ARCHANE de même trouve, sur 46 cas, 16 fois le taux normal, 4 fois légèrement augmenté et 24 fois diminué.

L'immunoélectrophorèse et l'étude sur gel d'amidon n'ont été pratiquées que dans quelques cas et nous verrons plus loin les renseignements qu'elles apportent.

c) La lipémie est généralement peu élevée; sur sept examens pratiqués, nous trouvons une moyenne de 7 gr °/$_{oo}$. Et le lipidogramme n'est pratiquement pas modifié : cet examen a été pratiqué trois fois au cours des syndromes néphrotiques purs et n'a montré qu'une seule fois un taux de 90,3 %.

d) Le cholestérol a des taux variables : chez les 9 malades où il a été mesuré, nous avons trouvé 4 fois des taux normaux et 5 fois une augmentation égale ou supérieure à 3 gr °/$_{oo}$.

De même DALHIN ne le trouvait augmenté que dans 2 cas sur 30 et HEPTIN-STAL une fois chez 11 malades.

Les épreuves de floculation de Kunkel et Burstein n'ont pas été pratiquées systématiquement, si bien qu'il est difficile de retenir une indication quelconque des épreuves pratiquées :

- trois épreuves de Kunkel ont été faites : chez deux malades la réaction était normale, chez un malade on trouvait un taux à 160 U. Vernes.

- L'étude du sédiment urinaire enfin, a montré qu'il existait souvent, dans 30 % des cas, une hématurie microscopique. Celle-ci, mesurée par le compte d'Addis, est comprise entre 10.000 hématies/mn et 15.000 hématies/minute, et une fois il existait une hématurie macroscopique.

Dans les autres cas, le compte d'Addis montrait un débit d'hématies/minute inférieur à 5.000.

La numération des leucocytes montrait : dans six cas un chiffre inférieur à 2.000 globules blancs/minute et cinq fois des taux supérieurs à 2.000 GB/mn, sans dépasser les 25.000 leucocytes/minute.

L'existence de cette hématurie microscopique dans 30 % des cas va à l'encontre des données classiques où "un culot urinaire mort, ne montrant ni cylindre ni hématies, constituait un élément du diagnostic".

3. L'insuffisance rénale -

Un grand nombre de malades arrivent en insuffisance rénale. Ici 15 malades, soit 52 %.

Celle-ci peut survenir au bout d'un certain temps d'évolution de la néphropathie et progresser par poussée, mais elle peut aussi ouvrir la scène clinique après une phase latente passée inaperçue du malade.

a) L'insuffisance rénale se traduit par :

* une azotémie élevée, toujours supérieure à 0,60 gr $^{o}/_{oo}$. Sur les 15 malades dans ce cas, 11 malades (soit 73 %) présentaient une urée sanguine supérieure à 1 gr $^{o}/_{oo}$ (pour DALHIN 10 %) , celle-ci pouvant atteindre des taux impressionnants au cours des poussées évolutives.

Les autres éléments du ionogramme ne montrent pas de modifications spécifiques, tout au plus peut-on noter la fréquence de l'hypokaliémie.

* la perturbation des fonctions rénales : abaissement des clearances de l'urée, de la créatinine, de l'hyposulfite; altération des épreuves de concentration dilution : trouvés dans tous les cas où ces examens ont été effectués.

* la diurèse est inférieure à 500 cc dans trois cas. Dans les autres cas elle est comprise entre 700 cc et 1800 cc/24 h., ce qui évidemment paraît important au cours des insuffisances rénales.

b) Dans ce tableau d'insuffisance rénale, existe-t-il des signes particuliers ayant une valeur d'orientation ?

- le syndrome cardiovasculaire : il était classique d'observer l'absence de toute hypertension et de signes vasculaires au cours d'une insuffisance rénale secondaire à une amylose. Ces signes négatifs pouvaient même orienter le diagnostic.

Cependant il est fréquent de trouver des malades porteurs d'une hypertension. Pour DALHIN cette éventualité surviendrait dans 11 % des cas. Pour HEPTINSTAL dans 25 % et pour ZUCKERBROD dans 24 % des cas.

Nous-même avons trouvé trois fois une hypertension supérieure ou égale à 18/10, c'est-à-dire dans 21 % des cas. Et même dans deux observations, il existait des signes au fond d'oeil : artères grêles et spasmées, signe du croisement. Ces constatations avaient d'ailleurs fait porter le diagnostic de glomérulonéphrite chronique.

- à côté de ces signes de néphrite chronique, on peut trouver dans un certain nombre de cas des signes cliniques et biologiques de syndrome néphrotique. Celui-ci est typique, banal, ou présente les perturbations humorales propres à la néphropathie amyloïde. C'est ainsi que sept de nos malades, soit 50 %, associaient un syndrome néphrotique à leur insuffisance rénale. Et, dans une certaine mesure, cette association pourrait orienter le diagnostic.

- l'existence d'un syndrome tubulaire a été trouvé dans deux observations :
  . chez l'un des malades il existait une fuite urinaire du sucre, du potassium, des acides aminés et des altérations des épreuves de concentration, dilution. L'examen anatomique confirmait d'ailleurs la présence de lésions tubulaires (obs. 18);
  . chez l'autre malade, l'atteinte tubulaire était seulement ébauchée. On ne trouvait qu'une fuite urinaire des acides aminés, les autres épreuves tubulaires n'ayant pas été pratiquées.

Nous voyons donc qu'il est souvent difficile, si aucune notion étiologique ne vient éclairer la situation, de faire un diagnostic exact étant donné les aspects nombreux et variés de l'amylose rénale.

Si l'on considère séparément, du point de vue clinique, les amyloses secondaires et les amyloses primitives, on ne trouve pas de différence marquée. Toutes deux peuvent revêtir l'un des trois aspects cliniques ci-dessus décrits. Peut-être l'amylose primitive réalise-t-elle plus fréquemment un syndrome néphrotique ? Mais de toute façon, nos observations ne sont pas suffisantes pour établir des résultats valables.

C'est ainsi que sur sept observations d'amylose primitive, nous avons :

- 1 cas de protéinurie isolé,
- 4 cas de syndrome néphrotique,
- 2 cas d'insuffisance rénale, tous deux d'ailleurs associés à un syndrome néphrotique

II - SIGNES DE DIFFUSION

L'atteinte hépatique est relativement fréquente. Elle revêt l'aspect d'une hépatomégalie plus ou moins volumineuse, sans perturbations importantes des épreuves hépatiques. La BSP serait le seul test susceptible d'être perturbé au cours d'une amylose hépatique.

Le foie est de consistance ferme, dure et en règle générale non douloureux. Cependant il a été décrit des formes douloureuses (FISSENGER, CAROLI) et nous-même avons relevé dans plusieurs cas des douleurs de la région hépatique.

Il existe aussi des formes ictériques (DALHIN - BERO); un de nos malades a présenté un ictère à la période terminale, et des formes pseudo-cirrhotiques (CHRETIEN).

Sur 29 observations, nous avons trouvé dans 14 cas, soit dans 48 % des cas, une hépatomégalie. MILLIEZ par contre ne constatait une hépatomégalie que dans 16 % des cas dans une statistique de 31 cas. ARCHANE 8 fois sur 56 cas. BRIGGS dans 23 % des cas.

Atteinte splénique - L'existence d'une rate palpable est assez rare. Nous ne l'avons trouvée que dans deux observations (obs. 2 - 17) avec d'ailleurs confirma-

tion anatomique de la surcharge amyloïde. DALHIN dans ses 30 observations n'a jamais trouvé de splénomégalie, alors même qu'il existait une atteinte histologique. MILLIEZ par contre trouve quatre splénomégalies sur 31 observations. BRIGGS note une rate perceptible dans 20 % des cas.

Atteinte du tractus digestif - Il est bien classique de signaler l'existence de troubles digestifs au cours de la maladie amyloïde. Ils se traduisent le plus souvent par un syndrome diarrhéique, mais peuvent revêtir des formes variées : douleurs abdominales diffuses, douleurs épigastriques, hématémèses, moelena. Pourtant cette localisation est relativement rare : DALHIN ne rapporte que deux observations s'accompagnant de signes digestifs, MILLIEZ 5 sur 31 cas et ARCHANE 13 cas sur 56.

Nous avons relevé six fois des manifestations digestives : diarrhée et douleurs abdominales diffuses furent leur traduction clinique. Une fois pourtant le syndrome diarrhéique avec hémorragie était tel que l'on a porté le diagnostic de rectocolite hémorragique (obs. 17).

L'atteinte endocrinienne n'est pas exceptionnelle.

L'amylose thyroïdienne peut occasionner un goître plus ou moins volumineux, qui peut parfois attirer l'attention (PALUS), mais en règle générale sans traduction fonctionnelle.

Deux de nos malades étaient porteurs d'un goître de volume modéré; chez l'une il s'agissait d'un adénome avec hyperfonctionnement, découvert au cours de l'hospitalisation (obs. N° 8); chez l'autre il s'agissait d'un goître simple sans trouble fonctionnel (obs. 9). Il n'y a pas eu de confirmation anatomique.

L'atteinte des glandes surrénales réaliserait une insuffisance fonctionnelle modérée. Cependant au cours d'une insuffisance rénale, il est difficile de faire la part exacte de ce qui revient à l'insuffisance rénale et à l'atteinte amyloïde.

Trois de nos malades sur les six où cet examen a été pratiqué, présentent ainsi une insuffisance surrénale, mais en fait un seul peut être effectivement retenu, car il ne présente pas d'insuffisance rénale (obs. N° 1). MILLIEZ de même trouve trois cas sur quatre examens pratiqués présentant une insuffisance surrénale.

L'atteinte cardiaque classique dans les formes d'amylose primitive systématisée, prédominante et pratiquement isolée dans l'amylose sénile, se voit aussi de plus en plus fréquemment dans l'amylose typique hépato-rénale. Son diagnostic clinique est très difficile à faire. En effet il n'existe pas de signe pathognomonique et elle réalise le plus souvent un tableau banal d'insuffisance cardiaque. Elle peut aussi revêtir, par ses douleurs thoraciques, l'aspect trompeur d'une angine de poitrine, ou le tableau d'une péricardite constrictive. Mais en général c'est l'examen anatomique qui découvrira les lésions.

Plusieurs de nos malades présentaient ainsi des signes de défaillance cardiaque. Mais nous n'avons pu que deux fois mettre en évidence des lésions myocardiques à l'examen anatomique de ces malades (obs. N° 25 - 20) dont une amylose primitive.

HIMBERT et LENEGRE, dans leur travail sur les cardiopathies amyloïdes, trouvaient, sur 32 cas examinés : 28 amyloses primitives, 2 amyloses secondaires et 2 amyloses associées à un myélome.

L'atteinte cutanéo-muqueuse se voit rarement associée à l'amylose rénale, car elle existe surtout au cours des amyloses primitives. En fait il est difficile de connaître le pourcentage des atteintes cutanées et muqueuses au cours des amyloses secondaires, car elles ne sont en général pas recherchées. FAURET signale toutefois que des biopsies gingivales pratiquées chez des tuberculeux présentant une amylose, ont montré une atteinte muqueuse dans 28 % des cas.

L'atteinte cutanée revêt de nombreux aspects; les dépôts amyloïdes peuvent se trouver dans de multiples tissus et sous formes variées : infiltration, nodules tumoraux ou ulcérations. L'amyloïdose type Gutman tient une place à part puisqu'elle se localise uniquement à la peau. L'amyloïdose type Lubarsh-Pick présente des lésions papuleuses, infiltrantes et purpuriques : pétéchies ou taches ecchymotiques.

Aucune de nos observations n'a présenté ce type de lésions.

L'atteinte musculaire.

La macroglossie est vraiment le signe pathognomonique de l'amylose. Elle se voit essentiellement dans les amyloses primitives.

La langue est de consistance dure; elle s'épaissit en masse et se couvre de taches ecchymotiques.

Cependant cette localisation est assez rare puisque MATTHEWS, sur 50 cas d'amylose primitive, ne la trouve que dans 12 % des cas. BRIGGS sur 20 observations, signale deux malades présentant une macroglossie (10 %).

Les muscles du squelette peuvent être atteints et il existe alors une hypertrophie musculaire sans diminution de la force musculaire.

Aucune atteinte semblable n'était signalée dans nos observations.

L'atteinte ganglionnaire est aussi une localisation trouvée plutôt au cours de l'amylose primitive.

Un de nos malades présentait des adénopathies abdominales profondes associées à une néphropathie amyloïde. Il est intéressant de noter qu'il s'agissait justement d'une amylose rénale pour laquelle il n'a été trouvé aucune étiologie, ce qui permet de la classer dans les amyloses primitives.

L'atteinte nerveuse enfin est peu fréquente.

Toutes les localisations nerveuses de l'amylose sont possibles, mais l'atteinte périphérique est nettement prédominante, réalisant un tableau de névrite isolée ou de polynévrite. Le système nerveux central est généralement indemne (LEREBOULLET).

Les formes nerveuses des amyloses ont surtout été décrites dans les cas de maladie amyloïde à caractère familial.

Il faut aussi signaler pour mémoire, au cours des amyloses familiales, les lésions possibles de la cornée, réalisant une opacification vitreuse de celle-ci, pathognomonique de l'affection amyloïdienne (Clinical Stoff-Conférence).

Existe-t-il des signes de diffusion plus particulière à l'amylose rénale primitive ou à l'amylose rénale secondaire ?

Au cours de l'étude des différentes localisations des dépôts amyloïdes, nous avons vu que certaines localisations se voyaient plus volontiers dans l'une ou l'autre forme de l'amylose.

En fait il existe fréquemment une hépatomégalie associée à l'amylose rénale primitive. 5 malades sur 7 présentaient un gros foie perceptible, mais cette éventualité est aussi fréquente dans l'amylose secondaire.

Nous avons trouvé une fois des adénopathies au cours d'une amylose primitive, mais l'examen des aires ganglionnaires n'est pas mentionné dans les autres observations, si bien qu'on ne peut affirmer l'absence de toute adénopathie.

Nous n'avons pas trouvé d'autres signes de diffusion susceptibles d'entraîner une séparation clinique entre amylose primitive et secondaire et nous sommes bien obligés de constater qu'il n'existe aucune différence clinique valable entre ces deux types d'amylose. Elles réalisent des tableaux cliniques identiques.

III - EVOLUTION

La durée d'évolution de l'amylose rénale peut être variable; elle dépend d'une part des lésions rénales, d'autre part de la maladie causale.

Certains auteurs (GIRARD - BENARD) ont montré la possibilité d'une rémission prolongée de la maladie amyloïde si l'on supprimait la maladie causale, et peut-être même la guérison complète. Mais en l'absence de toute vérification anatomique, il est difficile d'affirmer une guérison complète et l'amylose peut évoluer silencieusement pendant de longues années.

En fait, KUCZINSKI a montré, chez l'animel, que l'arrêt des injections de caséinate de soude, génératrices d'amylose, entraînait la résorption complète des dépôts amyloïdes situés au niveau du foie et de la rate. De même WALDENSTROM, par la pratique de ponctions-biopsies du foie itératives, a montré la disparition de la substance amyloïde pendant deux à trois ans.

Au niveau du rein, par contre, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'il n'y a jamais régression des lésions (BUCHT). Le rein peut évoluer vers la sclérose mais ne guérit jamais.

Nous avons vérifié ce fait chez un de nos malades : nous avons pratiqué une seconde PBR un an plus tard: elle montrait la persistance des lésions anatomiques alors que du point de vue clinique, le malade était nettement amélioré et l'épreuve au Rouge Congo s'était négativée (obs. N° 24).

On peut donc parler de stabilisation de la maladie, mais non de guérison.

En règle générale, l'atteinte rénale prédomine, le malade évolue à plus ou moins brève échéance vers l'insuffisance rénale et il décède dans un tableau de coma urémique. Mais il peut parfois survenir une défaillance brutale des fonctions rénales, alors que l'insuffisance était jusque là modérée et relativement bien tolérée (obs. N° 10 - 19). Cette anurie aiguë a été signalée par WEGELIUS et GRANT.

Des complications peuvent aussi venir hâter l'évolution. C'est ainsi que MILLIEZ signale deux malades ayant présenté une thrombose des veines rénales.

Cependant tous les malades n'évoluent pas en insuffisants rénaux et plusieurs de nos malades sont morts alors que l'état rénal était à peu près satisfaisant :

- deux malades sont décédés dans un tableau d'insuffisance cardiaque,
- deux autres sont morts brutalement dans un tableau de shock irréversible.

Quoi qu'il en soit, l'évolution fatale est assez rapide. En moyenne la durée de la maladie amyloïde est de 3 à 7 ans. Cependant il est difficile d'apprécier exactement la durée d'évolution, la date d'apparition des premiers signes de l'atteinte rénale étant très souvent imprécise. Les malades ne sont vus le plus souvent qu'à un stade évolué de la maladie, une protéinurie initiale passant souvent inaperçue.

D'autre part l'amylose peut être latente du point de vue clinique pendant longtemps, alors qu'il existe déjà des lésions anatomiques : M. GIRARD trouve des dépôts amyloïdes dans le rein de tuberculeux et RUBENS-DUVAL chez des rhumatisants ne présentant aucun signe clinique d'atteinte rénale.

Chez les malades bacillaires, la date d'apparition des premiers signes peut être plus facilement connue en raison d'examens systématiques. C'est ainsi que chez la plupart de nos malades nous avons retrouvé une durée d'évolution de 3 à 6 ans.

Une fois pourtant à la suite d'une pneumonectomie chez un bacillaire reconnu depuis peu, l'amylose a évolué rapidement en deux mois; et chez trois autres malades, l'évolution fut de moins d'un an.

Heureusement il n'en est pas toujours ainsi et certains malades présentaient déjà des signes sérieux depuis plusieurs années avant leur hospitalisation sans que l'atteinte rénale soit pour autant importante.

IV - TRAITEMENT

Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne peut être que symptomatique et c'est alors le traitement d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale. Et il est aussi aléatoire que dans ces affections.

Il faut toutefois mentionner la grande prudence à employer vis-à-vis de la corticothérapie. Nous avons vu son action néfaste et nous n'insisterons pas sur les difficultés thérapeutiques que cela implique, aussi bien au cours des syndromes néphrotiques que des rhumatismes chroniques.

Nous venons de voir que l'amylose rénale n'était pas susceptible de régression, même en supprimant la maladie initiale, mais étant donné qu'elle survient au bout d'un certain temps d'évolution, la seule thérapeutique efficace serait le traitement précoce et radical des maladies amylogènes. Il n'est malheureusement pas souvent possible. Mais il semble toutefois qu'une surveillance stricte et un traitement bien conduit pourraient peut-être diminuer le pourcentage important des amyloses au cours de la tuberculose. Ceci n'est d'ailleurs pas prouvé puisque dans un certain nombre de cas il s'agit de tuberculoses stabilisées.

Pour la maladie amyloïde elle-même, différents auteurs ont préconisé des thérapeutiques qui n'offrent qu'un intérêt relatif.

WHITBECK, GRAYZELL et JACOBI proposent la poudre d'extrait de foie total qui agirait en stimulant le système réticulo-endothélial.

SYMMERS s'adresse aux hormones thyroïdiennes.

ARCHANE enfin signale les résultats obtenus avec l'hormone somatotrope.

Ce traitement fut appliqué chez 20 de ses 54 malades par injections quotidiennes de 500 U.rats, par séries de dix, répétées à plusieurs reprises. Il constate alors que les meilleures tolérances à la maladie amyloïde et les deux cas de guérison apparente enregistrés parmi ses malades se trouvent parmi ceux qui ont reçu des injections répétées d'hormone somatotrope.

Ils ne peuvent cependant pas tirer de conclusions valables et certaines, de leur étude, mais une expérimentation entreprise dans ce sens est en cours.

Les propriétés thérapeutiques de cette hormone découleraient de son action protido-anabolisante et lipido-catabolisante et, d'autre part, de son action anticortisone.

- C H A P I T R E I I I -

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

L'analyse de ces 29 observations montre que :

- si dans 8 cas (27 %) le diagnostic d'amylose avait été affirmé avant tout renseignement histologique,
- si dans 7 cas le diagnostic avait été fortement suspecté,
- par contre dans 14 cas l'amylose fut une découverte anatomique (soit de PBR, soit d'autopsie.

Il est donc intéressant de voir si, a posteriori, il est possible de dégager certains éléments, tant cliniques que biologiques, en faveur du diagnostic d'amylose.

I - Nous ne reviendrons pas sur l'importance du facteur étiologique, en particulier la tuberculose pulmonaire puisque, en revoyant les dossiers, on voit que le diagnostic d'amylose aurait pu être soulevé sur la constatations de lésions pulmonaires même discrètes (3 cas: n° 9 - 12 _ 13). C'est insister une fois de plus sur l'importance de cette recherche systématique devant toute néphropathie inexpliquée.

II - L'examen clinique peut, dans certains cas, éveiller l'attention : la constatation d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie au cours d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale est intéressante :

- trois malades présentaient ainsi un syndrome néphrotique avec une hépatomégalie associée, dans un cas, à une splénomégalie (obs. N° 1 - 5 - 26);
- un malade une splénomégalie au cours d'une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique (obs. n° 2).

Mais d'une manière générale, les renseignements cliniques sont cependant de faible valeur, les tableaux cliniques réalisés étant souvent sans grande originalité, qu'il s'agisse d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale.

III - La biologie permet-elle de mieux établir le diagnostic ?

a) Nous avons déjà étudié les perturbations humorales au cours des syndromes néphrotiques. Nous avons vu que la protéinurie, la protidémie, la lipémie et le taux du cholestérol sanguin n'apportaient aucun renseignement de valeur.

La polyurie était classiquement un élément important. Nous ne l'avons trouvée que chez un malade qui présentait une moyenne de 2.200 cc par jour. Dans les autres cas, la diurèse ne dépassait pas 1800 cc.

Par contre l'étude des gamma globulines nous a montré qu'elles étaient normales ou augmentées. Ce fait inhabituel au cours des syndromes néphrotiques doit donc attirer l'attention et évoquer la possibilité d'une amylose.

b) Au cours du tableau d'insuffisance rénale, l'étude du ionogramme ou de la diurèse n'a montré rien de bien particulier. Mais il existe souvent l'association singulière, à cette insuffisance rénale, d'une :

- protéinurie plus ou moins importante, mais toujours présente : massive dans un cas, égale à 9,9 gr/24 h. dans un autre cas, égale ou supérieure à 5 gr/24 h. dans quatre cas;
- ébauche de syndrome néphrotique dans pratiquement tous les cas.

Si l'hypoprotéinémie est inconstante (inférieure à 60 gr °/oo dans 66 % des cas seulement), par contre il existe toujours une diminution nette de l'albumine sérique. De même les électrophorèses ont montré dans tous les cas une augmentation de la fraction alpha 2 globulines (> 12 %) pouvant même atteindre des taux élevés (43 %). Les gammas globulines, comme au cours du syndrome néphrotique amyloïde, sont normales ou légèrement augmentées (entre 15 et 25 %) et n'ont jamais été trouvées diminuées.

La lipémie peut être légèrement augmentée, mais surtout les Beta lipoprotéines totales sont toujours élevées.

c) Une attention particulière a été donnée à l'étude des renseignements fournis par les méthodes modernes d'électrophorèse.

Tous nos malades ont eu une électrophorèse simple, mais les techniques plus spéciales n'ont été utiliséés que dans quelques cas. Neuf de nos malades qui présentaient des tableaux cliniques divers en ont bénéficié.

Sur huit des neuf observations, nous avons étudié le sérum et les urines par trois méthodes électrophorétiques couplées :

- électrophorèse sur papier,
- immunoélectrophorèse,
- électrophorèse en gel d'amidon

Pour l'immunoélectrophorèse, nous avons utilisé une méthode dérivée de celle décrite par SCHEIDEGGER.

Pour le gel d'amidon, nous avons utilisé la méthode décrite par SMITHIES suivant les modalités de FINE.

Le dosage de l'albumine dans les urines a été fait suivant une méthode dérivée de celle décrite par O. MEULMANS, utilisant l'acide trichlorocétique à 3 % et lecture de l'intensité du précipité obtenu au spectrophotomètre de 4.500 Å (Manuel).

Résultats - Comme on a pu le voir dans les analyses décrites dans l'exposé des observations, il est impossible de dégager un type électrophorétique d'amylose tant du point de vue sérique que du point de vue urinaire.

En effet le type le plus fréquemment rencontré correspond très exactement au tracé électrophorétique que l'on trouve dans les néphroses. Ces tracés d'ailleurs correspondent à un syndrome néphrotique clinique banal. Il ne nous a pas été possible, même par l'association des trois techniques électrophorétiques, de faire un diagnostic différentiel entre syndrome néphrotique et amylose.

L'électrophorèse nous a permis par ailleurs de mettre en évidence d'autres types soit peu différents, soit très différents de la néphrose.

C'est ainsi que pour deux observations (obs. 3 - 26) nous n'avons pas trouvé un tracé de néphrose sérique classique, mais un tracé urinaire riche comprenant, outre les éléments habituellement rencontrés, des quantités notables d'alpha 2 macroglobulines. La présence de cette globuline est inhabituelle dans les néphroses pures, mais se rencontre très fréquemment dans les néphroses avec signes inflammatoires.

Dans un autre cas (obs. 21) nous avons trouvé un tracé urinaire très riche avec, notamment, des gamma globulines très importantes et de la Beta 2 A, le tout associé à une trace d'alpha 2 globulines. Ce tracé correspond dans le sérum à une augmentation des haptoglobines mais pas des alpha 2 macroglobulines et des gamma globulines. Nous trouvons en général de tels tracés lors des glomérulonéphrites sub-aigues malignes. L'évolution clinique de ce malade était conforme à cette interprétation. Se rapprochant de ce tracé on trouve également l'observation n° 7.

Un quatrième cas enfin, celui-ci très particulier, se présentait du point de vue électrophorèse urinaire comme la superposition d'un tracé de type d'atteinte glomérulaire et d'un tracé de type tubulaire. La vérification anatomique a montré effectivement des lésions tubulaires mais sans dépôts amyloïdes, ces dépôts n'intéressant que le glomérule.

Comme on le voit dans tous ces types définis, il n'y a rien là qui puisse faire, pour la seule électrophorèse, penser à l'amylose. Ces types, si différents soient-ils, correspondent tous à des types d'atteinte rénale différente certes, mais banale. On peut donc en définitive savoir quelle est la partie du rein atteinte et dans une certaine mesure on peut en prévoir l'évolution rénale, mais on n'a tout au moins, dans l'état actuel de nos connaissances, aucun élément qui puisse faire poser le diagnostic d'amylose.

IV - L'épreuve au Rouge Congo est un élément essentiel du diagnostic clinique de l'amylose. Elle a été décrite par BENHOLD mais a subi depuis de nombreuses modifications (PAUNZ, PASTEUR VALLERY-RADOT).

L'injection d'une substance colorée dans la circulation d'un malade présentant une amylose est suivie d'une disparition rapide de ce colorant par fixation sur les dépôts amyloïdes.

Nous ne reviendrons pas sur les différentes techniques employées.

Les taux de fixation exigés varient suivant les auteurs : on a pensé pendant longtemps qu'une disparition de 70 % du colorant au bout d'une heure était suffisante, mais actuellement on admet une épreuve positive à un taux de 80 %.

SELIKOFF exige même une disparition de 90 % pour pouvoir affirmer l'amylose. Entre 50 et 80, il y aurait des signes de présomption, sans plus. Mais cette méthode n'est pas parfaite et elle peut être sujette à diverses erreurs qu'il est d'ailleurs possible de supprimer dans une certaine mesure :

- au cours des syndromes néphrotiques, par exemple, le Rouge Congo étant fixé sur les albumines sériques, peut être éliminé en grandes quantités dans les urines. Il est donc facile de mesurer l'élimination urinaire du colorant, supprimant ainsi une cause d'erreur;
- de même TEILUM a montré que le Rouge Congo pouvait être capté par le système réticulo-endothélial, surtout lorsque celui-ci est pathologique. C'est ce qui se passe au cours du lupus érythémateux, où l'épreuve peut être positive;

. enfin il faut pratiquer cette épreuve en une seule fois. En effet le colorant se fixe sur la substance amyloïde. Si toute la substance déposée est saturée, l'épreuve devient faussement négative (BERO).

Pour ARNARDI, la fixation du Rouge Congo est fonction de l'étendue des dépôts amyloïdes, ce qui explique l'élévation de l'indice de fixation au cours de l'évolution de la maladie; et classiquement cette fixation est massive dans l'amylose secondaire typique alors qu'elle est inconstante dans l'amylose atypique primitive.

En fait, que ce soit dans l'un ou l'autre cas, ses résultats sont très inconstants. Nous l'avons pratiquée chez 16 de nos malades, parfois à différentes reprises chez un même malade, soit 21 épreuves pratiquées, et ses résultats furent variables : nous n'avons trouvé que cinq fois des résultats positifs (fixation supérieure à 80%) alors que tous les malades étaient porteurs d'une amylose.

Récemment BUCHT et BERGSTRANDT ont admis que cette épreuve n'était positive que si il existait une atteinte hépatique ou splénique. Nous avons pu vérifier qu'effectivement toutes les fois où l'épreuve s'avérait positive, il existait une atteinte du foie ou de la rate, mais inversement plusieurs malades étaient porteurs de lésions spléniques ou hépatiques alors que l'épreuve était négative. Ce qui permet de rejeter cette hypothèse séduisante.

De toute façon, malgré son peu de fidélité, l'épreuve au Rouge Congo, totalement inoffensive, doit être pratiquée toutes les fois où l'amylose est suspectée car elle peut apporter un argument valable. Des épreuves négatives par contre ne permettent pas de rejeter formellement le diagnostic.

	Etiologie	Rouge Congo	S. diffusion
Amylose II	Tuberculose	87	Splénomégalie
" II	"	65	
" II	"	84	
" II	"	67 - 70	Hépatomégalie
" II	"	74	
" II	"	< 50	Hépatomégalie
" II	"	47	Hépatomégalie
" II	S. A.	50	Hépatomégalie
" II	Injection V.B.	67	Hépatomégalie

Amylose II	Maladie périodique	76 - 90	Hépatomégalie
" II	Paraplégie	70	Hépatomégalie
Amylose I		68 - 68 - 76	
" I		90 - 75	Hépatomégalie
" I		90	Hépatomégalie
" I		16 %	
" I		55 %	Hépatomégalie

Epreuve au Bleu Evaus

Un autre test diagnostique vient d'être décrit par JARNUM. Cet auteur a remarqué que le Bleu Evans injecté dans la circulation restait plus longtemps dans le sang chez un sujet porteur d'une amylose que chez un sujet sain.

Il pratique donc une injection intraveineuse de Bleu Evans et recueille deux échantillons de sang à 4 mm (A) et à 15 mn (B) d'intervalle et il compare les différences concentrations. Si la concentration du deuxième échantillon (B) est supérieure à 80 % de celle de l'échantillon A, il y a de fortes chances pour qu'il s'agisse d'une amylose.

Si il existe la possibilité de mesurer la radioactivité, on modifie la technique en injectant simultanément de l'iode 131 radio-actif et du Bleu Evans. La mesure du taux de concentration respectif de ces deux éléments, dans un échantillon recueilli 15 mn plus tard, permet d'affirmer ou rejeter le diagnostic d'amylose.

V - Les biopsies

La biopsie gingivale, autrefois couramment employée, est pratiquement abandonnée actuellement, étant donné sa valeur très inégale, au profit de la biopsie rectale.

1) Celle-ci a été préconisée par GAFNI et SAHAR en 1960, qui ont pratiqué 25 biopsies positives chez des malades porteurs d'amylose. Nous avons vu en effet que l'atteinte du tractus digestif était fréquente au cours de la maladie amyloïde, aussi bien dans l'amylose secondaire (DALHIN 55 % - FENTEN 25 %) que dans l'amylose primitive (DALHIN 100 % - SYMMERS 70 %) ou associée au myélome (SNOFFER 87 %). Si bien que la biopsie rectale doit prendre un grand intérêt dans la recherche d'une amylose.

DUCROT, chez 23 malades porteurs d'amylose, trouve 16 fois des biopsies positives. FENTEN, sur 24 observations, trouve six fois une réponse positive (dont tous les Rouges Congos étaient négatifs).

ARCHANE, de même, trouve quatre fois des résultats en faveur de l'amylose sur douze biopsies pratiquées.

Cependant cet examen demande certaines précautions. Tous les auteurs attirent l'attention sur le fait que le prélèvement doit être suffisamment profond pour intéresser la sous-muqueuse et il est plus prudent de pratiquer trois prélèvements à différents endroits de la muqueuse rectale, multipliant ainsi les chances d'atteindre les zones touchées par le processus amyloïde.

La biopsie rectale n'a jamais été pratiquée chez nos malades, bien qu'elle semble d'un intérêt certain dans un grand nombre de cas. Cependant ses résultats inconstants la font rejeter au profit des ponctions biopsies hépatiques ou rénales.

2) La ponction-biopsie hépatique permet, dans certains cas, de faire le diagnostic. Il peut être intéressant de la pratiquer lorsqu'il existe par exemple une contrindication majeure à la ponction-biopsie rénale : rein unique, HTA ou azotémie. Cependant il n'existe pas toujours une hépatomégalie et elle peut s'avérer négative alors même qu'il existe une amylose. En effet les dépôts amyloïdes peuvent être localisés et l'aiguille à ponction passer en dehors des plages d'amylose.

En fin de compte, le seul examen décisif est la PBR.

3) La ponction-biopsie rénale permet l'examen histologique rénal et apporte l'élément de certitude.

PEREZ ARA l'introduisit dans la pratique courante en 1950 et de nombreux auteurs suivirent son exemple, si bien que sa technique est actuellement parfaitement mise au point (BRUN IVERSEN - KARK - MUERCKE - MERIEL) et qu'il paraît inutile de revenir sur ce point.

Son intérêt vient de l'extrême diffusion des lésions au niveau du parenchyme rénal. Il paraît improbable de passer à côté des lésions : HEPTINSTAL qui a pratiqué plusieurs ponctions sur un même rein constate la similitude des différents fragments recueillis. Une seule réserve toutefois : BROUET a publié un cas d'amylose rénale localisée à un seul rein, mais c'est pratiquement la seule observation de la littérature.

L'amylose rénale, comme nous l'avons déjà dit, peut revêtir les différents aspects cliniques rencontrés dans la pathologie rénale et il est souvent difficile de faire son diagnostic. Pourtant les conséquences pronostiques et surtout thérapeutiques qu'entraîne ce diagnostic prouvent l'intérêt d'une telle découverte.

Elle revêt toute sa valeur au cours des syndromes néphrotiques. Mais son importance n'est pas moindre au cours d'une protéinurie isolée ou de toute autre manifestation d'atteinte rénale.

A l'opposé, au cours d'une maladie amylogène, elle permettra de rejeter un diagnostic erroné au profit d'une affection banale, glomérulonéphrite par exemple.

Sa pratique, chez 14 de nos malades, nous a ainsi permis :

a) de confirmer quatre fois le diagnostic porté cliniquement. Il s'agissait (29 % des cas) :

- une fois d'une protéinurie isolée chez un bacillaire avec une épreuve au Rouge Congo douteuse (74 %) (obs. N° 4);
- deux fois d'un syndrome néphrotique chez des tuberculeux : associé chez l'un à une hépatomégalie et des troubles digestifs, mais une épreuve au RC négative (obs. N° 5); avec troubles digestifs et épreuve au Rouge Congo positive chez l'autre (84 %) (obs. N° 3);
- d'un syndrome néphrotique sans étiologie, mais avec hépatomégalie et épreuve au Rouge Congo positive (90 % fixation) (obs. N° 26).

b) Chez trois malades, il y avait des signes de présomption, mais le diagnostic d'amylose ne pouvait être affirmé (21 % des cas) :

- une protéinurie chez un tuberculeux, mais avec une épreuve au Rouge Congo négative (67 %) (obs. N° 6);
- deux fois il s'agissait de malades présentant un syndrome néphrotique sans antécédents pathologiques, et chez l'une associé à une hépatomégalie. Les épreuves au RC n'ont pas été pratiquées (obs. N° 27 - 28).

c) Enfin sept fois elle a permis soit de faire un diagnostic, soit de rectifier un diagnostic (50 % des cas)):

- le diagnostic de glomérulonéphrite avait été porté chez Mr SB... (obs. N°24) qui présentait une protéinurie isolée, sans autres antécédents pathologiques susceptibles d'orienter les recherches, que des angines fréquentes. La PBR a répondu amylose;

. M. VI... (obs. 21) présentait une insuffisance rénale chronique associée à un syndrome néphrotique fruste. C'était pas ailleurs un grand infirme en raison d'une spondylose majeure. Le diagnostic d'amylose avait été rejeté sur la foi d'une réponse négative du Rouge Congo ($< 50\ \%$) et l'on avait porté le diagnostic de glomérulonéphrite chronique. La PBR rectifia le diagnostic;

. deux fois il s'agissait de syndrome néphrotique étiqueté glomérulonéphrite, les lésions tuberculeuses pulmonaires étant passées inaperçues (obs.13 - 16);

. enfin chez trois malades on a pratiqué une ponction-biopsie rénale sans qu'il soit mentionné de diagnostic clinique : il s'agissait deux fois de syndrome néphrotique (obs. 9 - 28); une fois d'une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique (obs. 18).

Nous voyons donc bien l'importance capitale de la ponction-biopsie rénale.

-=-=-=-=-=-=-=-

- C H A P I T R E I V -

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude des lésions anatomiques réalisées par l'amylose représente une étape essentielle du diagnostic. En effet cette affection, d'après sa définition même réalise une entité essentiellement anatomo-pathologique.

Nous étudierons d'abord la substance amyloïde elle-même, puis les lésions au niveau du rein en microscopie optique et électronique et enfin les autres localisations anatomiques. Puis nous rapporterons les résultats personnels.

A. DONNEES DE LA LITTERATURE

1. LA SUBSTANCE AMYLOIDE -

1) Nature chimique.

C'est une substance amorphe, homogène, translucide, voisine de la substance hyaline. Elle est insoluble, ce qui rend son extraction difficile et par là même complique singulièrement son étude, si bien que sa nature chimique n'est pas encore totalement connue. Il s'agit peut-être d'une entité chimique, mais il est plus vraisemblable qu'il s'agisse d'un mélange de constituants différents, ce qui expliquerait les variations de ses propriétés.

On pensait, tout au début, à la suite des travaux de ODDI, qu'il s'agissait d'une protéine liée pour une grande proportion à l'acide chondroïtine sulfurique. Ces auteurs avaient trouvé cet acide dans les tissus amyloïdes et le sang des malades alors qu'il n'existait pas dans les tissus normaux.

Par la suite, HAAS isole un polysaccharide dont l'analyse révèle qu'il s'agissait de l'acide chondroïtine sulfurique. Et on rapproche ces faits de la particulière richesse des poumons et des tissus articulaires en acide chondroïtine sulfurique, ce qui expliquerait la fréquence des amyloses au cours des inflammations articulaires et pulmonaires. Cependant GILES et CALKINS ne trouvèrent qu'une très faible quantité de cet acide dans les dépôts de substance amyloïde. BRAUSTEIN fait les mêmes constatations.

En fait c'est une substance protéique qui a une teneur en eau élevée 83 % et contient une petite quantité de glucides.

- La fraction protéique n'est pas déterminée avec exactitude; elle serait formée de protéines et glycoprotéine : cette dernière aurait les propriétés d'une alpha globuline sérique et même LARSEN, par l'étude électrophorétique, a montré qu'il s'agissait d'une alpha 2 globuline.

VASQUEZ et DIXON, par des méthodes d'immunofluorescence, ont pu découvrir la présence de grandes quantités de gamma globulines dans la substance amyloïde.

On a pu déterminer d'autre part avec certitude trois acides aminés : tyrosine - glycocolle - hydroxyproline, ce dernier en quantités minimes.

La présence de soufre et de phosphate est possible, mais non certaine.

- La fraction glucidique représente environ 4 % de l'extrait sec et FILES et CALKINS ont montré, par chromatographie, qu'elle était constituée essentiellement de :

glucose	1 %
galactose	1 %
acide uranique	0,6 %
glucosamine	1,2 %
galactosamine	0,3 %

Il persiste donc de grandes incertitudes et les constatations récentes ne permettent d'affirmer que l'existence de protéine, glycoprotéine et polysaccharide dans la constitution chimique de l'amylose.

Les constituants protéiques et glycoprotéiques peuvent être différents suivant les malades, suivant le type de l'amylose, primitive ou secondaire, ce qui explique la variété des substances, leur solubilité variable, et l'inconstance de leurs propriétés tinctoriales.

C'est ainsi que pour BRAUSTEIN l'amylose associée à un myélome possède très peu ou pas de muccopolysaccharide acide et peut-être une protéine moins basique que dans les autres variétés, ce qui explique son absence de métachromasie avec le cristal violet et le bleu de toluidine.

2) Morphologie.

La substance amyloïde avait été décrite comme une substance amorphe, mais KUCZINSKI et DOMAGK lui attribuèrent une structure cristalline, ce qui permettait d'expliquer sa forte biréfringence.

Il faut attendre les récents travaux en microscopie électronique pour avoir une idée plus précise de sa structure.

De nombreux auteurs s'attachèrent à cette étude en étudiant les dépôts amyloïdes tant au niveau du rein (SPIRO, MOVAT, BUCHT, MERIEL et collab.) qu'au niveau du foie (FRULHING, THIERY - CAROLI).

Ces derniers auteurs l'ont plus particulièrement étudiée au cours d'un cas d'amylose hépatique où ils purent obtenir de l'amylose presque pure.

La substance amyloïde est formée d'un fin réseau de fibrilles. Il ne s'agit pas d'un grillage, mais d'un fin feutrage, d'un enchevêtrement serré de fibres dans lequel on distingue des faisceaux de fibres disposées parallèlement les unes aux autres, les différents éléments étant indépendants les uns des autres.

Ces fibres ont une longueur extraordinaire qu'il est impossible de mesurer. Par contre elles sont très étroites et mesurent environ 50 Å d'épaisseur. Pour MILLER, ce diamètre serait seulement de 30 Å alors que pour CALKINS ces fibres auraient une épaisseur de 120 Å.

Il n'a jamais été possible de mettre en évidence une structure périodique à l'intérieur de ces fibres, même aux très forts grossissements.

Cependant elles ne sont pas homogènes sur toute leur longueur; elles présentent sur toute leur longueur un alignement de petits grains et leur épaisseur peut varier légèrement d'un endroit à l'autre.

Dans certains cas on trouve un autre aspect de la substance amyloïde : "Un aspect granuleux, sous la forme de petites plages de 70 Å environ de diamètre, d'aspect clair, avec une petite masse dense au centre. Les granules peuvent être libres ou accolés aux fibres."

De toute façon la proportion des fibrilles et la densité du feutrage peuvent varier suivant les malades. Et parfois même dans le foie on remarque, au sein de la substance amyloïde, d'assez nombreuses masses de petite taille, de forme très irrégulière, opaque aux électrons. Il s'agit peut-être de pigments biliaires condensés (CAROLI).

Cependant tous les auteurs ne sont pas d'accord sur cette nature fibrillaire. BUCHT et BERGSTRAND ne retrouvent pas cette structure dans certains dépôts. Ils pensent plutôt que c'est un processus de "maturation" comme pour le collagène. Les fibrilles observées par la suite seraient peut-être du pré-collagène ou montreraient la transformation de l'amyloïde en collagène.

Enfin il faut signaler que ces auteurs ne trouvèrent aucune différence

ultrastructurale entre l'amylose primitive et l'amylose secondaire.

Cette structure fibrillaire permet d'expliquer un certain nombre des propriétés de la substance amyloïde :

- sa perméabilité aux métabolites décrite par FRULHING,
- sa résistance aux ferments protéolytiques,
- et sa biréfringence, celle-ci étant d'ailleurs fonction de l'orientation des fibrilles.

3) Propriétés tinctoriales.

Si les colorations usuelles permettent la plupart du temps de faire le diagnostic d'amylose dans les différents organes, il existe un certain nombre de colorations spécifiques, caractérisant l'amylose, qui sont indispensables pour l'affirmer :

1) Les colorations standards :

- l'hématéine colore la substance amyloïde en rose,
- les colorations trichromiques, type Masson, donnent une teinte bleue comme pour le collagène, et une coloration vert pâle avec le vert lumière;
- la réaction classique à l'iode, décrite par MECKEL n'est pas spécifique et n'est guère employée.
- la coloration de HOTCHKISS MAC MANUS par contre est intéressante : la substance amyloïde est très faiblement acide grâce à l'acidité de la composante mucco-polysaccharide, et se colore en rose pâle.

2) Mais lorsque les dépôts sont discrets, il faudra l'apport des colorations spécifiques.

. Le Rouge Congo est le colorant électif de l'amylose. Il donne une teinte rose plutôt que rouge à la substance amyloïde. Pour DUCROT ce serait la coloration la plus fidèle, pratiquement toujours positive. On y adjoint l'examen en lumière polarisée, la substance amyloïde après coloration au Rouge Congo étant fortement biréfringente.

. La coloration par la méthode de JONES permet de localiser les dépôts d'amylose : elle se dépose, le long des fibres réticulaires, en dehors des cellules. Celles-ci sont désorganisées, refoulées par les dépôts amyloïdes, ou même parfois prolifèrent.

. Enfin les colorations métochromasiques donnent des résultats variables suivant les colorants employés.

Le groupe des thiozines parmi lesquels figure le bleu de toluidine est peu utilisé.

Par contre le violet de Paris ou le cristal violet sont employés couramment : ils colorent les dépôts amyloïdes en rouge pourpre alors que le reste de la préparation prend une teinte violette. Malheureusement la coloration ne persiste que quelques minutes.

Cette métachromasie est réalisée pour des quantités minimes de substance amyloïde, d'où l'intérêt dans les cas douteux.

En pratique, les résultats sont variables suivant les malades considérés et même dans un cas donné les réponses peuvent varier suivant les localisations, et le vieillissement de la substance amyloïde. Et il est bien connu que dans l'amylose primitive les résultats sont encore plus aléatoires, exception faite peut-être de la coloration au cristal violet. Il paraît donc important de toujours pratiquer plusieurs types de coloration.

Ces résultats discordants ont conduit à penser qu'il n'existait probablement pas une, mais plusieurs substances amyloïdes, confirmant ainsi les données chimiques. C'est ainsi que HAAS a pu individualiser plusieurs types de substances amyloïdes avec des différences d'affinité tinctoriale et de solubilité et il conclut que tous les degrés existent entre amylose et hyalinose.

2. L'ATTEINTE RENALE -

Nous avons déjà vu, du point de vue clinique, la diversité des localisations de la substance amyloïde. Cependant l'amylose rénale est essentiellement associée à d'autres lésions viscérales, le foie et la rate plus particulièrement; nous passerons donc rapidement sur ses localisations atypiques peu fréquentes pour nous arrêter plus longuement sur les organes habituellement lésés.

Au niveau du rein, l'aspect macroscopique est caractéristique : les reins sont volumineux, blancs et mous, de décapsulation facile. En fait leur volume varie suivant le degré de l'atteinte amyloïde.

A la coupe, on rencontre une certaine résistance, la corticale de teinte blanchâtre tranche nettement sur la médullaire dont la teinte n'est pas modifiée.

1) En microscopie optique, histologiquement les lésions sont diffuses, généralisées à tout le parenchyme rénal. Les lésions prédominent au niveau des

glomérules et des vaisseaux, mais on peut aussi observer, rarement il est vrai, une atteinte du tissu interstitiel et de la vitrée des tubes.

a/ Les lésions glomérulaires. Les glomérules ont un aspect caractéristique quel que soit le stade évolutif des lésions.

Au début il existe un simple épaississement de la paroi des capillaires pouvant donner au microscope optique un aspect comparable à la glomérulite membraneuse ou à la lésion "wire-loop" du lupus érythémateux.

C'est à ce stade que le microscope électronique revêt toute son importance. Plus tard les lésions sont évidentes, la structure du glomérule est totalement remaniée et l'étude ultrastructurale n'offre plus aucun intérêt.

A un stade plus avancé les lésions sont massives : les anses vasculaires apparaissent englobées dans une masse homogène, amorphe, avec des capillaires dilatés en amont et en aval de la lésion.

L'aspect typique est réalisé lorsque tout le flocculus est transformé par la juxtaposition de nombreuses sphères plus ou moins bien circonscrites ayant un aspect flou, comme effacé à la gomme, avec une disparition progressive de tous les noyaux des cellules endothéliales et épithéliales.

GOUJON, par injections intra-artérielles de colorant, a montré l'existence de reperméation vasculaire et la formation de réseaux anastomotiques transcapsulaires avec le système capsulaire péritubulaire.

L'agglutination des sphères et la transformation hyaline de la capsule de BOWMAN vont réaliser à la fin du processus évolutif un aspect de glomérule en pain à cacheter, non spécifique, où seules les colorations spéciales pourront encore mettre en évidence la présence de traces de substance amyloïde.

b/ L'atteinte vasculaire. Les vaisseaux sont souvent les premiers touchés. L'infiltration amyloïde se fait essentiellement dans les vaisseaux de petit et de moyen calibre : artérioles afférentes, artères interlobulaires et arquées. La paroi des artérioles est épaissie, entièrement infiltrée d'amylose et leur lumière est dilatée. Dans les artères de plus gros calibre, c'est essentiellement la média qui est infiltrée, mais il peut y avoir rupture de la limitante élastique interne et modification de la zone sous-endothéliale, avec rétrécissement de la lumière artérielle.

c/ Lésions tubulaires. Les tubes sont généralement peu touchés et leurs modifications sont assez variées.

Il peut exister une infiltration amyloïde de leur vitrée, mais en règle générale assez discrète : pour certains (DUCROT - CATONE) ce seraient essentiellement les anses de Henlé, dans la portion interne de la médullaire, qui seraient lésées, pour d'autres (BELL) ce seraient surtout les tubes contournés proximaux de la corticale.

Mais on trouve surtout des modifications non spécifiques :

- tantôt il s'agit d'une vacuolisation graisseuse de l'épithélium des tubes contournés, ou la présence de granulés hyalins dans cet épithélium;
- tantôt on note la présence de cylindres hyalins très denses dans la lumière des tubes contournés ou de tubes collecteurs dont l'épithélium est généralement atrophié;
- enfin les tubes contournés de la corticale sont dilatés ou atrophiés, avec une membrane basale épaissie, sans dépôts amyloïdes évidents.

d/ Atteinte du tissu interstitiel. L'infiltration amyloïde du tissu interstitiel est inconstante. Pour DUCROT il n'existe pratiquement pas de dépôts dans l'interstitium. Pour d'autres auteurs, par contre (CARONE, COHEN) la substance amyloïde peut se déposer un peu partout : les dépôts seraient cependant discrets dans la médullaire, entre les tubes, plus importants au niveau du cortex, et surtout nettement prédominants à la jonction cortex-médullaire.

Il existe en outre un certain degré de fibrose et très souvent une infiltration lymphocytaire modérée.

2) Microscopie électronique.

(1) Nous ferons un rappel de l'ultrastructure du rein.

Les corpuscules de Malpighi, de forme sphérique, mesurent 176 à 212 µ de diamètre. Ils comprennent trois parties :

La capsule de Bowman est formée d'une couche de cellules peu épaisses, larges de 25 µ environ, polygonales, mais devenant cubiques au voisinage du pôle urinaire. Ces cellules reposent sur une membrane basale faiblement osmiophile, homogène, sans structure et qui va se réfléchir sur les anses glomérulaires au pôle vasculaire et la vitrée des tubes au pôle urinaire.

La chambre de filtration est l'espace compris entre la capsule de Bowman et les anses glomérulaires.

Le glomérule.

a/ Les cellules épithéliales sont trois à quatre fois moins nombreuses que les cellules endothéliales; elles se disposent entre l'espace urinaire et la membrane basale ou entre les boucles capillaires.

Leur morphologie complexe leur a fait donner le nom de "podocytes".

. Le noyau sphérique ou ovalaire (10 µ) moins dense que celui de la cellule endothéliale, présente de nombreuses granulations parfois plus denses à la périphérie. Un nucléole excentré peut être observé. La membrane nucléaire est dense.

. Le cytoplasme offre un aspect tout à fait particulier, émettant dans toutes les directions des prolongements, les trobécules, se terminant eux-mêmes par de nombreuses indentations les "foot-process" ou pédicelles. Ceux-ci se couchent sur la surface extra-capillaire de la membrane basale, dont ils sont séparés cependant par un espace clair de 100 à 200 angstrom. La morphologie précise de ces foot-process est difficile à déterminer car elle varie avec le plan de coupe : ils peuvent réaliser des rails courbes ou rectilignes, former des ponts ou des masses pédiculées. Ils se terminent souvent par un petit renflement en forme de massue. Ils s'interdigitent entre eux ou avec les foot-process voisins et un podocyte peut donner des pédicelles qui iront s'appliquer sur plusieurs capillaires.

Leurs dimensions sont variables, autour de 4.000 à 5.000 angstrom. Ils sont bordés par deux membranes externe et interne de 100 à 150 Å. Entre ces deux membranes, le cytoplasme est peu abondant, il contient souvent de petites vésicules, des granulations et de fines lamelles. Entre les podocytes, les pédicelles adjacents et la membrane basale, il existe un intervalle libre appelé slit-pore par HALL, qui jouerait un rôle important dans les processus de filtration.

Il faut enfin signaler la présence de vacuoles et de mitochondries à l'intérieur du cytoplasme.

b/ La membrane basale glomérulaire est bordée à l'extérieur par les podocytes, en dedans par les cellules endothéliales. Elle est en continuité avec la membrane basale de la capsule de Bowman. Son épaisseur est de 0,1 µ environ. Elle décrit de nombreuses sinuosités, mais ne s'accole jamais à elle-même car il s'insinue toujours une cellule épithéliale.

Il est fréquent de noter des renflements ou des nouures de la membrane basale sans modification structurale apparente. Son épaisseur augmenterait avec l'âge.

Sa structure a été discutée : poreuse pour certains (SPIRO), dense et homogène pour d'autres (PUTOIS) elle serait formée de 3 couches (MICHIELSEN).

• une couche centrale, très dense, la "lamina densa" épaisse d'environ 600 Å,
• deux couches périphériques moins osmiophiles, épaisse de 300 Å.

c/ L'endothélium ou cellules endo-capillaires se tient sur le versant interne de la membrane basale.

- Leur noyau est volumineux, ovoïde, plus dense que le noyau des cellules épithéliales et présente la même structure granuleuse fine. Il fait saillie dans la lumière capillaire.

- Le cytoplasme est en grande partie ramassé autour du noyau. Il renferme quelques inclusions, vacuoles et granulations. On peut observer une petite zone de Golgi, les mitochondries sont rares.

En dehors de cette position, il s'étale et s'amincit donnant naissance à une mince lame cytoplasmique qui forme le mur capillaire. Celle-ci présente de nombreux pertuis de 0,01 µ de diamètre formant les pores de filtration, ce qui lui a fait donner le nom de lamina fenestrata. La membrane basale serait donc, à ce niveau, en contact direct avec la lumière capillaire.

d/ Le mésangium. Depuis ZIMMERMAN, l'existence d'un troisième type de cellules au niveau du glomérule a été longuement discutée.

Après de nombreuses controverses, on admet maintenant l'existence de ce mésangium, MICHIELSON en donne la description suivante : les anses capillaires ne sont pas toujours entourées complètement par la membrane basale, qui se réfléchit sur les capillaires voisins constituant ainsi un véritable lobule. Le mésangium occupe l'espace central où plusieurs capillaires entrent en contact. On rencontre à ce niveau des cellules différentes des cellules endothéliales, et qui se reconnaissent bien grâce à de profondes incissures dans leur noyau et au niveau de leur membrane. De plus ce noyau est très irrégulier et leur cytoplasme paraît plus dense.

Entre ces cellules existe une substance amorphe qui a une structure voisine de celle de la membrane basale, ce qui explique l'épaississement de celle-ci au niveau de l'espace intercapillaire.

Tube rénal. Les lésions rénales au cours de l'amylose se faisant essentiellement au niveau des glomérules et des vaisseaux, nous ne décrirons pas l'ultrastructure des tubes rénaux.

(2) Les lésions au cours de l'amylose. Nous avons vu que l'étude ultrastructurale était surtout intéressante au début de l'évolution de l'amylose.

En effet lorsque les lésions ont évolué, tout le glomérule est totalement remanié et la structure n'est plus reconnaissable.

L'accord n'est d'ailleurs pas fait sur la topographie exacte des lésions qui pose le problème de l'origine de la formation des dépôts amyloïdes.

C'est MILHER et ROHLE qui étudièrent les premiers l'amylose expérimentale de la souris. Ils trouvèrent un épaississement de la membrane basale dans sa couche moyenne; les autres couches étant normales. L'épaississement était parfois régulier, parfois irrégulier : il existait dans quelques cas une protrusion de la membrane basale à l'extérieur ayant l'allure d'un champignon, recouverte par la couche externe non épaissie. Les foot-process s'appuyaient sur cette excroissance.

Chez l'homme :

- Pour SPIRO, les dépôts amyloïdes apparaissent d'abord entre la membrane basale et l'endothélium, celle-là étant conservée intacte. A un stade ultérieur, la membrane basale est détruite et remplacée par la substance amyloïde. Toutefois ces lésions sont localisées à quelques foyers. Parallèlement il note la désorganisation des "foot process" de l'épithélium, qui forment une lame cytoplasmique sur le versant externe de la membrane.

- Pour MOVAT, la lésion initiale se fait aussi entre l'endothélium et la membrane basale. Plus tard il trouve aussi des dépôts entre l'épithélium et la membrane basale, mais celle-ci n'est jamais lésée; elle est amincie et ondulée, mais intacte dans tous les cas. Il est d'ailleurs possible que cet aspect soit dû aux colorations spéciales à l'argent que cet auteur emploie pour l'examen de ses coupes.

L'amyloïde extracapillaire comprime l'épithélium et désorganise les pédicelles. Il n'a noté aucune différence entre amylose primitive et amylose secondaire.

- Pour BUCHT et BERGSTRAND, les dépôts se font aux dépens de la membrane basale. Celle-ci est épaissie, puis détruite et désorganisée, mais dans certains cas seulement : elle est parfois intacte.

- MERIEL et collaborateurs obtiennent des résultats sensiblement superposables. La prédominance des dépôts se fait au niveau des cellules endothéliales. La membrane basale conserve une épaisseur sensiblement normale, mais par endroits on note une brusque transformation de cette membrane en tissu amyloïde : la membrane basale perd le parallélisme de ses bords et le dépôt amyloïde infiltre les portions épithéliales et endothéliales adjacentes, rétrécissant les lumières des capillaires et détruisant les pédicelles des podocytes.

De ce point de départ, l'amylose va progresser et l'infiltration gagne les cytoplasmes endothéliaux et épithéliaux et va détruire la structure glomérulaire. A ce stade évidemment les pédicelles ne sont plus individualisables. L'importance des lésions varie d'un glomérule à l'autre et l'infiltration prédomine au niveau du pôle vasculaire, respectant les boucles glomérulaires périphériques.

Au niveau des tubes et du tissu interstitiel enfin, les lésions sont identiques aux lésions trouvées en microscopie optique : infiltration amyloïde interstitielle et de la membrane basale des tubes contournés avec, au niveau du tube collecteur, une multiplication des images vacuolaires, sans désorganisation de la structure cellulaire.

Ainsi, les lésions existent dans tout le parenchyme rénal, mais sont nettement prédominantes au niveau du système vasculaire, phénomène que nous retrouverons dans tous les organes atteints par le processus amyloïde.

III - AU NIVEAU DES AUTRES ORGANES

1) Atteinte hépatique.

Macroscopiquement, le foie est volumineux, lisse, brillant, réalisant l'aspect de "foie glacé". A la coupe il apparaît lardacé, de teinte blanc jaunâtre. Lorsque l'atteinte est plus discrète, il peut avoir un aspect normal avec, à la coupe, la présence de petits nodules disséminés.

Histologiquement, le premier stade de l'infiltration est marqué par l'atteinte des petits vaisseaux des espaces portes.

A un stade plus avancé, le parenchyme hépatique lui-même est le siège d'un dépôt amyloïde d'abord entre les cellules hépatiques et le réticulum des capillaires sinusoïdes, puis les dépôts forment de véritables coulées entre les travées hépatiques qui finissent par disparaître.

CAROLI a fait une étude précise, au microscope électronique, de la topographie des lésions chez l'homme et chez la souris :

L'infiltration débute sous l'endothélium des espaces de Disse, puis va s'étendre peu à peu en profondeur. Le cytoplasme des hépatocytes est détruit, lysé par l'amylose et remplacé peu à peu par celle-ci, respectant toutefois l'intégrité des noyaux cellulaires. La répartition se fait de façon inégale autour des sinus et l'amylose reste toujours extra-cellulaire.

2) Atteinte splénique.

Tous les degrés de surcharge amyloïde peuvent être trouvés macroscopiquement. La rate amyloïde revêt l'aspect caractéristique de la "rate sagou" lorsque l'infiltration est limitée aux corpuscules de Malpighi, où l'aspect de "jambon cuit".

Histologiquement, on peut voir simplement une infiltration de la média des artères et artérioles, ou bien une atteinte des artères centrolobulaires avec dépôts globuleux, anhistes occupant les corpuscules de Malpighi, séparés par des travées de pulpe normale.

Enfin on peut voir une infiltration massive de tout le parenchyme, rendant la structure méconnaissable.

3) Atteinte des surrénales.

La zone la plus touchée est la fasciculée. En général la glomérulée est indemne de toute infiltration, et la substance amyloïde se dépose entre les travées des cellules corticales et les fibres réticulaires des capillaires sinusoïdes. Il est exceptionnel de trouver des dépôts dans la médullaire.

Enfin les vaisseaux de la graisse surrénale sont très souvent lésés.

4) Atteinte pancréatique.

La vitrée des acini pancréatiques et les capillaires des ilôts de Langherans peuvent être atteints par la surcharge amyloïde, mais la plupart du temps on n'observe qu'une infiltration de la média des petits vaisseaux.

5) Atteinte myocardique.

Ce sont essentiellement les artères du myocarde, de l'épicarde et de l'endocarde qui sont infiltrées d'amylose. Il n'est que rarement, et surtout dans les amyloses atypiques primitives, rencontré une infiltration entre les fibres myocardiques, comprimant, refoulant celles-ci et même parfois les remplaçant : les fibres s'altèrent, perdent leur striation, se vacuolisent, dégénèrent, se nécrosent et laissent les anneaux amyloïdes.

6) Atteinte du tractus digestif.

Toutes les localisations sont possibles depuis l'oesophage jusqu'au rectum. Toutefois c'est au niveau du pylore, du duodéno-jéjunum et du colon que l'infiltration est prédominante, pouvant même réaliser une sténose.

L'amylose infiltre les vaisseaux de la sous-muqueuse, mais l'on peut avoir aussi des dépôts dans le tissu conjonctif de la villosité et dans les capillaires du chorion. Il n'est pas exceptionnel non plus d'observer une infiltration des tuniques musculaires.

7) Atteinte pulmonaire.

Là encore la surcharge est fondamentalement périartérielle. Elle peut également enrober les capillaires intra-alvéolaires qui sont alors sténosées et disparaissent, laissant un nodule ou une lame amyloïde qui épaissit le septum.

Les autres localisations sont moins fréquentes : ganglionnaires, musculaires, articulaires; l'atteinte cutanée est exceptionnelle dans l'amylose typique. Elle réalise une infiltration périartériolaire et hypodermique et elle présente une réaction inflammatoire et plasmodiale au niveau des lésions.

Il faut enfin noter que dans l'amylose primitive, les dépôts amyloïdes sont l'objet de phénomènes de macrophagie avec sclérose d'encerclement.

B. DONNEES PERSONNELLES

Colorations.

Sur les 29 observations étudiées, il a été pratiqué 14 ponctions-biopsies rénales et 15 vérifications.

Outre les colorations usuelles à l'hématéine Azan, P.A.S. et coloration de Jones, nous avons pratiqué les colorations au Rouge Congo et au cristal violet. Cependant deux ponctions n'ont pu avoir ces colorations, le matériel restant étant insuffisant pour pratiquer de nouvelles coupes. La coloration au bleu de toluidine n'ayant donné aucun résultat lors de différents essais, nous avons très rapidement abandonné cette coloration.

1) Pour la coloration au Rouge Congo nous avons employé la technique suivante :

- Après déparaffinage, mettre les lames dans une solution de Rouge Congo à 1%;
- plonger ensuite rapidement, pendant 15 s., dans une solution saturée de carbonate de lithium (environ 1,3 gr %);
- laver rapidement à l'eau courante pendant 15 minutes;

- mettre dans hémalun à1 à 2 mn;
- différencier à l'acide chlorhydrique à 1%;
- laver puis bleuir avec bicarbonate de soude;
- déshydrater et monter au baume.

La coloration par l'hémalun est facultative.

Dans tous les cas les dépôts amyloïdes se sont colorés par le Rouge Congo. Cependant on peut noter des différences dans le degré d'intensité de la réaction. Certains dépôts prennent une teinte franchement rouge; d'autres, par contre, se colorent très faiblement, prenant une teinte orangée plutôt que rose.

L'étude en lumière polarisée a permis de voir dans tous les cas une biréfringence. Cependant là encore, elle est plus ou moins accentuée mais existe toujours. Cette biréfringence réalise une teinte vert pâle et il faut prendre garde à ne pas la confondre avec celle des fibres de collagène qui est de couleur blanche à la topographie des lésions, l'aspect finement granuleux permettant d'éliminer les causes d'erreur.

2) Pour le cristal violet : on utilise une solution saturée de cristal violet dans alcool à 95 % (environ 1,4 gr pour 10 cc) diluée dans l'eau distillée selon les proportions suivantes :

- solution alc-cristal violet 10 cc
- eau distillée 300 cc

et l'on ajoute à cette solution 1 cc d'acide chlorhydrique concentré.

La coloration est très simple :

- mettre les lames dans la solution ci-dessus. Laisser 1 à 2 minutes et contrôler la coloration sous le microscope;
- rincer à l'eau du robinet;
- monter sur l'eau et recouvrir avec du vernis à ongles.

Dans ces conditions la coloration peut se conserver quelques heures et même un ou deux jours si l'on met les lames à l'abri de la lumière.

Cette coloration nous a, de même, donné des résultats très constants. Une seule observation (obs. 20) ne nous a pas donné de métachromasie franche, mais une coloration rose tranchant tout de même contre le fond violet de la préparation. Nous n'avons pas observé de variations de coloration dans les différents tissus d'un même malade et dans tous les autres cas, la métachromasie était franche et indiscutable.

Résultats -

- Lésions rénales.

Une seule ponction-biopsie ne présentait pas de glomérules, mais dans tous les autres cas il existait toujours des lésions glomérulaires plus ou moins importantes.

Il s'agissait de lésions caractéristiques : soit simple épaississement de la membrane basale, soit surcharge plus importante avec destruction de cette membrane, infiltration du flocculus et au maximum transformation de tout le glomérule en pain à cacheter amyloïde.

Les lésions sur une même coupe pouvaient avoir des stades évolutifs différents, mais en règle générale tous les glomérules étaient touchés dans un même rein amyloïde. De même nous avons toujours trouvé des lésions bilatérales au cours des autopsies.

La surcharge existait aussi toujours au niveau du système vasculaire, infiltrant les artères de moyen et petit calibre.

Dans le tissu interstitiel, nous avons trouvé dans 68 % des cas une infiltration amyloïde, souvent discrète, entre les tubes, mais parfois importante, réalisant de grandes coulées de substance amyloïde amorphe autour des tubes et des vaisseaux. Il s'agissait toujours du parenchyme médullaire, l'infiltration s'arrêtait à la jonction cortex-médullaire et nous n'avons jamais trouvé d'amylose dans la corticale.

- Lésions tubulaires.

Dans 40 % des cas, nous avons noté une infiltration amyloïde discrète de la vitrée des tubes.

Il s'agissait le plus souvent de la vitrée des tubes contournés proximaux, mais dans un certain nombre de cas, nous avons aussi trouvé une infiltration des anses de Henlé et de la membrane basale des tubes collecteurs.

A côté de ces lésions spécifiques, il existait dans un grand nombre de cas des lésions associées.

. Nous avons été frappé par l'existence pratiquement constante d'une sclérose interstitielle avec infiltration inflammatoire discrète et diffuse, ou plus importante, réalisant alors des ilôts inflammatoires à cellules rondes de topographie essentiellement périglomérulaire, ou périvasculaire, permettant de ce

fait d'éliminer une néphrite interstitielle. Il s'agit donc de lésions d'accompagnement non spécifiques.

. De leur côté, les tubes présentaient des altérations variées : avec alternance d'atrophie et de dilatation, l'épithélium étant souvent aplati et les lumières comblées par des cylindres hyalins.

Enfin un malade présentait, à côté des lésions amyloïdes typiques, des lésions vasculaires de type périartérite noueuse (obs. 7).

- Les autres localisations.

Au cours des 15 vérifications pratiquées, nous n'avons jamais trouvé de lésion rénale isolée. Le processus amyloïde était toujours diffus.

La surcharge amyloïde existait au niveau du système vasculaire des différents tissus ou bien infiltrait les parenchymes.

Malheureusement toutes les autopsies pratiquées n'ont pas été faites de façon systématique, si bien que dans la plupart des cas, nous n'avons pu examiner que quelques organes. Ainsi par exemple il n'a jamais été pratiqué de prélèvement cutané, et très rarement au niveau du tube digestif.

Quoi qu'il en soit, nous avons trouvé :

	Nombre d' observations	Lésions vasc.	Lésions parenchymateuses
Foie	15	6 fois	5 fois, soit 33 %
Myocarde	12	4 fois	2 fois : une primitive, une secondaire
Rate	7	1 fois	6 fois, soit 88 %
Surrénales	8		8 fois, soit 100 %
Pancréas	4	4 fois	
Poumon	9	2 fois	
Tube digestif	6	6 fois	

Nous avons essayé de voir si il existait des différences entre les amyloses secondaires et amyloses primitives.

Nous n'avons pas constaté d'anomalies tinctoriales spéciales. Toutes les coupes des amyloses primitives se coloraient bien par le Rouge Congo et le cristal violet.

Nous n'avons que deux vérifications d'amylose primitive. Nous ne pouvons donc en tirer aucune conclusion : dans un cas il existait bien une infiltration myocardique, mais nous avons vu qu'elle était possible aussi au cours des amyloses secondaires; et des lésions diffuses à tout l'organisme, soit dans le parenchyme, soit au niveau du système vasculaire. Dans l'autre cas, on notait une infiltration parenchymateuse de la rate, mais le myocarde et le foie étaient indemnes de toute infiltration.

-=-=-=-=-=-=-=-

- C H A P I T R E V -

PATHOGENIE

La pathogénie de la maladie amyloïde reste encore mystérieuse. Tout au long de ces dernières années, avec l'aide des techniques modernes, histochimiques, immunologiques de la microscopie électronique et de l'étude expérimentale, on a tenté d'expliquer la genèse de l'amylose. De nombreuses hypothèses ont été élaborées, mais nous verrons qu'aucune de ces théories ne résoud définitivement le problème et qu'il persiste de nombreuses incertitudes.

Les différentes conceptions peuvent être groupées en trois grandes théories :

- l'amylose proviendrait d'une perturbation du métabolisme protidique et les dépôts amyloïdes se feraient à partir du sang circulant;
- l'amylose serait une maladie du système réticulo-endothélial et se formerait "in situ";
- la troisième théorie, élaborée à la suite des travaux de VASQUEZ et DIXON, fait intervenir un mécanisme immunologique.

1/ Théorie des dépôts à partir du sang circulant.

La structure protidique et glucidique de la substance amyloïde est assez proche de celle de la substance fondamentale du tissu conjonctif et certains auteurs ont pensé que l'amylose pouvait provenir de ce tissu de soutien : la destruction exagérée du tissu conjonctif libère dans la circulation un certain nombre de ses constituants qui vont par la suite se déposer dans différents organes sous forme d'amylose.

Un certain nombre d'arguments viennent à l'appui de cette théorie :

- La substance amyloïde contient des glycoprotéines qui seraient assimilables, pour LARSEN, à des alpha 2 globulines sanguines. Or l'amylose survient au cours de maladies marquées par une augmentation des alpha 2 globulines : dans les tuberculoses évolutives et les maladies rhumatismales, et au cours de maladies comme les suppurations chroniques et la maladie de Hodgkin où il existe une augmentation des alpha 2 et des gamma globulines.

- D'autre part il est possible de provoquer une amylose en faisant ingérer, ou en injectant à l'animal des substances protidiques, essentiellement le caséinate de soude (COHEN) et l'on obtient parallèlement une augmentation des alpha 2 globulines sanguines. Ces globulines circulantes précipitent secondairement dans les tissus avec d'autres substances telles que les mucopolysaccharides et donnent lieu à la formation de dépôts amyloïdes.

Ces faits ne sont pas exempts de critiques : en effet, ils n'expliquent pas le mécanisme à l'origine de la destruction du tissu conjonctif; d'autre part la nature chimique de la substance amyloïde n'est pas connue de façon suffisamment précise pour servir de base à une hypothèse pathogénique.

Enfin l'existence de maladies présentant une hyper alpha 2 ou hypergammaglobulinémie, sans dégénérescence amyloïde, va à l'encontre de cette théorie.

On a donc pensé qu'il s'agissait non pas d'une dégénérescence de la substance fondamentale, mais d'une sécrétion in situ par les cellules mésenchymateuses.

2/ Théorie de la formation "in situ".

Les dépôts amyloïdes résultent d'un dysfonctionnement du système réticulo-endothélial. Les relations de l'amylose avec le système réticulo-endothélial sont en effet indiscutables :

- TEILUM remarqué que la formation de l'amylose est toujours précédée, localement, d'une prolifération marquée des cellules du système réticulo-endothélial, avec apparition, dans leur cytoplasme, de granulations PAS positives. Ces cellules s'enrichissent donc en glycoprotéines. A la périphérie de ces cellules il note la présence d'une substance amorphe qui conflue avec la substance amyloïde, et même certaines de ces cellules se transforment directement en dépôts amyloïdes isolés.

Il faut rapprocher de ces faits l'action de la cortisone sur le système réticulo-endothélial : elle supprime la prolifération cellulaire réticulaire alors qu'elle accélère la formation de l'amylose.

- La localisation des dépôts amyloïdes se fait de façon élective dans les organes riches en éléments réticulaires : foie, rate et rein; et l'amylose survient au cours de maladies telles que le rhumatisme chronique et les collagénoses qui présentent une atteinte de ce système.

- La présence de petits amas de substance amyloïde à la périphérie de certains néoplasmes malins ou englobés dans la masse de tumeurs plasmocytaires seraient aussi un argument en faveur de cette hypothèse.

- Enfin SPIRO, par l'étude en microscopie électronique de la topographie des lésions rénales, a montré que les dépôts se font entre la membrane basale et l'endothélium; il n'est donc pas exclu que la substance amyloïde soit sécrétée par les cellules endothéliales.

Il y aurait donc sécrétion par les cellules réticulo-endothéliales d'une substance de nature glycoprotéique et précipitation locale de celle-ci sous forme d'amylose.

Cependant plusieurs points demeurent imprécis :

. l'existence des granulations PAS positives n'apporte pas la preuve formelle qu'il s'agit bien d'un précurseur de l'amylose;

. tous les auteurs ne sont pas d'accord avec les constatations de SPIRO. Ainsi MERIEL décrit des images ultrastructurales différentes : les dépôts amyloïdes sont englobés dans la membrane des capillaires glomérulaires et par conséquent résulteraient plutôt d'une production locale membraneuse;

. cette hypothèse ne tient aucun compte des modifications humorales rencontrées au cours de la maladie;

. et surtout il devient difficile d'expliquer les dépôts formés dans certains tissus tels que les muscles, les gaines nerveuses, les espaces périvasculaires, où les cellules réticulo-endothéliales sont rares. OSSERMAN pense qu'il existe dans ce cas une différenciation secondaire de cellules à potentiel réticulo-endothélial sous l'influence d'une stimulation antigénique prolongée. Mais l'aspect cytochimique de ces tissus n'offre pas les caractères rencontrés habituellement lorsqu'une synthèse protéique s'y effectue.

3) Théorie immunologique.

Elle a été élaborée à la suite des travaux de VASQUEZ et DIXON.

Ces auteurs en effet ont démontré l'existence de gamma globulines au niveau des dépôts amyloïdes. Ceci grâce à la technique des anticorps fluorescents mis au point par COONS.

Rappelons brièvement le principe et la mise en pratique de cette méthode:

Dans l'organisme, à l'endroit où se produit une réaction antigène-anticorps, il existe des gamma globulines.

Si l'on injecte à un cheval des gamma globulines humaines, il élabore des anticorps anti gamma globulines humaines qui se retrouvent dans son sérum sous forme de gamma globulines. Celui-ci est fractionné par l'alcool et l'on obtient des globulines anti gamma globulines humaines. On fixe alors sur les protéines de l'isocyanate de fluorescéine, puis le composé obtenu est soumis à l'action de résines échangeuses d'ions afin de supprimer la partie colorante non spécifique de ce corps.

Ce réactif est appliqué sur les coupes de tissu à examiner et à l'examen en lumière ultra-violette il apparaît une fluorescence au niveau des gamma globulines déposées.

Ainsi, par cette méthode, VASQUEZ et DIXON trouvèrent des gamma globulines au niveau des lésions amyloïdes : la fluorescence apparaît bien au point précis où l'on met en évidence, par les techniques habituelles, les dépôts amyloïdes.

Dans le service, nous avons employé une technique identique pour une de nos malades (obs. 11). Sur des coupes de rein conservé par la méthode de congélation, nous pratiquons les différents temps suivants :

. préparation le jour même d'une solution fluorescente. Nous utilisons des antiglobulines humaines conjuguées avec de l'isocyanate de fluorescéine en préparation lyophylisée. 0,5 cc de ce produit est dissous dans 1 cc d'eau distillée;

. on pose une goutte de cette solution sur la lame à examiner et on laisse 30 minutes à l'étuve à 37° C;

. on fait ensuite un lavage à l'eau physiologique pendant 10 minutes;

. puis on monte à la glycérine à ph = 7.

On regarde immédiatement en lumière ultra-violette. C'est ainsi que nous avons obtenu une fluorescence au niveau des dépôts amyloïdes glomérulaires, signant la présence de gamma globulines.

Ces gamma globulines seraient des anticorps élaborés par l'organisme en réponse à certaines agressions.

La présence de l'antigène dans l'organisme amène une élévation du taux des anticorps circulants suivant un processus non spécifique et explique l'élévation du taux des gamma globulines au cours de l'amylose.

La substance amyloïde serait alors formée par l'agglutination de ces anticorps avec les antigènes. Cette réaction se produirait soit dans le sang et la précipitation se ferait au niveau des tissus, soit au niveau même de la formation des anticorps, dans le système réticulo-endothélial.

Le fait que l'amylose survient souvent au cours des maladies dites "allergiques" tels que rhumatisme et collagénose, et le rôle très probable du "terrain allergique" serait un argument de valeur en faveur de cette théorie.

D'autre part l'amylose peut être reproduite expérimentalement par l'injection de substances variées dans le torrent circulatoire, qui n'ont qu'un point commun : leur rôle d'agression.

BRIGGS souligne aussi la fréquence de la maladie amyloïde chez les chevaux hyperimmunisés, qui présentent toujours une hyper gamma globulinémie.

Pourtant cette hypothèse n'est pas dépourvue de toute critique : VASQUEZ et DIXON eux-mêmes ne peuvent démontrer formellement qu'il s'agit bien d'un conflit antigène-anticorps. Il est possible que la présence de ces gamma globulines ne soit qu'une accumulation locale non spécifique de gamma globulines circulantes.

COHEN et CALKINS rejettent aussi l'idée d'une précipitation antigène-anticorps : après l'injection de sacéinate marqué à l'iode radioactif, pour la production d'une maladie amyloïde expérimentale, il leur a été impossible de retrouver cette caséine marquée dans la substance amyloïde. D'autre part la substance amyloïde recueillie par lavage homogéinisé de tissus surchargés d'amylose n'a jamais réagi en présence d'anti gamma globulines. Il ne s'agit donc sûrement pas d'une simple précipitation antigène-anticorps.

D'autre part étudiant les paramyloïdoses, ou amyloses associées à une affection à plasmocytes, FRULHING fait remarquer dans ce cas la carence en anticorps de l'organisme. Il explique la formation des dépôts par la précipitation physico-chimique des globulines anormales. Ces gamma globulines, sécrétées par des plasmocytes anormaux, sont instables en solution et ont tendance à former des gels. La paraprotéine exsudée du milieu circulant précipite dans les espaces mésenchymateux, sous forme de dépôts paramyloïdes avec la participation active des constituants interstitiels locaux.

Le mécanisme serait peut-être identique dans les formes familiales d'amylose où l'on retrouve chez tous les sujets d'une même famille, cliniquement atteints, l'existence d'une protéine anormale entre les Beta et les Alpha 2 globulines

Nous voyons donc les nombreuses difficultés rencontrées dans l'élaboration d'une théorie pathogénique satisfaisante. La plupart de ces hypothèses semblent vérifier certains faits, mais sont en contradiction avec beaucoup d'autres.

CAROLI, en partant de l'étude ultrastructurale de l'amylose hépatique expérimentale de la souris, tente de réunir les deux hypothèses sur la formation locale de l'amylose et à partir des gamma globulines sanguines :

Les premiers dépôts d'amylose apparaissent, dans le foie, au niveau des espaces de Disse, et il pense que la substance amyloïde se forme sur place. Sa nature fibrillaire est en accord avec la formation, par polymérisation, de macromolécules linéaires, au sein d'un micro-climat favorable, l'espace de Disse, dans ce cas. Il est peu probable que les longues fibrilles se forment à l'intérieur des cellules car alors il faudrait d'énormes vacuoles dans les hépatocytes pour que puisse se faire cette condensation. Il pense donc qu'elles se forment à l'extérieur des cellules. Ceci serait en accord avec les faits observés par certains auteurs au niveau du rein : les dépôts sont localisés entre la membrane basale et l'endothélium, ils sont donc extracellulaires.

Les gamma globulines, synthétisées par des plasmocytes normaux ou anormaux, arriveraient donc au niveau du foie, traverseraient l'endothélium et se localiseraient dans l'espace de Disse. A ce moment là, elles rencontreraient probablement un polysaccharide et précipiteraient puis polymériseraient. En effet la pyroninophilie augmentée dans les endothélocytes correspond vraisemblablement à un métabolisme actif. Il est donc possible que ces cellules sécrètent un constituant autre que les gamma globulines. Cependant la disproportion de volume entre les endothélocytes et les dépôts amyloïdes fait penser que ce constituant n'entre que pour une faible part dans cette formation.

En définitive il est impossible actuellement de choisir entre ces diverses théories, mais certains faits sont cependant indiscutables :

- la participation des gamma globulines à la formation de la substance amyloïde,
- le rôle indubitable du système réticulo-endothélial dans sa genèse,
- mais la méconnaissance de la composition exacte des dépôts amyloïdes reste l'obstacle majeur pour la compréhension du mécanisme intime de leur formation.

-=-=-=-=-=-

AMYLOSE PRIMITIVE - AMYLOSE SECONDAIRE

Doit-on maintenir les différences qui existent entre amylose primitive et amylose secondaire ?

Tout au long de notre étude nous avons essayé de noter les différences qui pouvaient exister entre l'amylose rénale secondaire et l'amylose rénale primitive.

Les tableaux cliniques sont identiques dans les deux types d'amylose. Il n'a pas été possible de trouver des différences frappantes. Tout au plus peut-on noter la fréquence de l'hépatomégalie associée à l'atteinte rénale, et la présence, dans une observation, d'adénopathies, non signalées dans les autres cas.

Il n'existe aucun terrain particulier dans les amyloses primitives : dans un seul cas nous avons trouvé des antécédents allergiques. De même on ne trouve aucune notion particulière en ce qui concerne l'âge des sujets.

Du point de vue anatomique, nous n'avons trouvé aucun caractère particulier à l'amylose primitive. Il est vrai que notre matériel d'étude était insuffisant pour tirer des conclusions sur la répartition topographique des lésions (2 autopsies - 5 PBR).

Mais du moins, il ne nous a pas été possible de trouver des différences de propriétés tinctoriales entre les deux formes d'amylose. Tous les prélèvements examinés prenaient parfaitement les colorations spécifiques. C'était autrefois, pourtant, un des critères importants de la différenciation.

De nombreux auteurs, d'ailleurs, ont fait les mêmes constatations et pensent qu'il est impossible de séparer les deux types d'amylose sur de simples constatations histochimiques.

Nous avons vu, en outre, que la structure de l'amylose, découverte grâce à la microscopie électronique, était identique dans l'un et l'autre cas.

Quant aux modalités histologiques, réaction giganto-cellulaire par exemple, au niveau des dépôts d'amylose primitive, nous n'en avons pas trouvé dans nos observations, et pour FRULHING il ne s'agirait que de différences de structure

mineure, quantitative ou qualitative, qui ne permettent pas de les apposer.

Au terme de notre étude, nous constatons donc qu'il ne persiste qu'une seule différence : la présence, dans certains cas d'amylose rénale, d'une maladie initiale amylogène, alors que dans d'autres cas on ne trouve aucune étiologie. Peut-être d'ailleurs les recherches, aussi précises soient-elles, n'ont-elles pas mis en évidence une cause cachée, insoupçonnée. Mais de toute façon la réponse à des stimulations diverses est assez univoque.

Et il semble logique, actuellement, malgré la diversité apparente des différents types d'amylose, d'admettre une théorie uniciste de la maladie amyloïde.

-=-=-=-=-=-=-

. et l'absence - relative - de signes de retentissement cardio-vasculaire.

III - Les éléments du diagnostic.

Les résultats de l'épreuve au Rouge Congo sont très décevants, de même que ceux donnés par l'immunoélectrophorèse et le gel d'amidon en ce qui concerne les protéines urinaires.

Par contre la PBR (14 cas) a un intérêt pratique de premier plan puisqu'elle a permis :

. dans 29 % des cas de confirmer le diagnostic porté cliniquement;

. dans 21 % des cas d'affirmer le diagnostic soupçonné cliniquement;

. dans 50 % des cas de découvrir l'amylose, réalisant autant de surprises de diagnostic.

IV - L'étude anatomique précise la topographie des lésions.

- au niveau du rein : les glomérules et les vaisseaux sont atteints dans tous les cas de manière diffuse ou parcellaire. Les tubes présentent des lésions polymorphes et dans 40 % des cas une infiltration amyloïde de leur vitrée. Le tissu interstitiel est infiltré dans 68 % des cas.

Les colorations standards permettent facilement de reconnaître l'amylose lorsqu'elle est abondante, mais les colorations spéciales sont nécessaires lorsque le dépôt est minime (cristal violet, rouge congo en lumière polarisée).

- au niveau des autres parenchymes (matériel d'autopsie), nous avons trouvé une infiltration amyloïde du système vasculaire dans 95 % des cas et une atteinte du parenchyme :

. hépatique dans 33 % des cas,

. splénique dans 88 % des cas,

. surrénal dans 100 % des cas étudiés.

V - L'étude de la pathogénie

Aucune des trois théories actuelles :

. théorie des dépôts à partir du sang circulant,

. théorie de la formation in situ,

. théorie immunologique,

ne résoud entièrement les problèmes de la pathogénie de l'amylose.

VI - Amyloses primitive et secondaire.

Malgré les différences qui séparent les deux types d'amylose, un certain nombre de faits plaident en faveur d'une conception uniciste de la maladie amyloïde.

Le Président de la Thèse :
Pr PAUPERT-RAVAULT.

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 13 Février 1963

Vu, le Doyen :
H. HERMANN.

Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

B I B L I O G R A P H I E

ALLEN A.C. - The kidney
New-York 1951. Gune and Stratton

ARCHANE M.D. - Contribution à l'étude des amyloses secondaires en milieu marocain musulman.
Thèse Lyon 1962.

ARNARDI J. - Amylose primitive à forme rénale. Discussion de ses rapports avec la maladie périodique.
Thèse Paris 1960.

AUGUSTIN P., CAMBIER J. - Aspects actuels de la maladie amyloïde.
Presse méd. Janv. 63 - 71-3-119.

AUERBACH O., STEMMERMAN M.G. (cités par MIELLE) - Renal amyloïdosis.
Arch. of Int. Med. 1944 - 74.244

BELL - Renal diseases.
Philadelphie. Lea and Febiger - 1950.

BENANRD H., JUSTIN-BESANCON L. et coll. - Rémission prolongée de l'évolution d'une amyloïdose tuberculeuse.
Presse méd. Oct. 59 - 67-1883.

BERGSTRAND A., BUCHT H. - Electron microscopy of renal glomerul amyloïdosis.
Ciba. found. Symp. Ren. biopsi. 1961.

BERGSTRAND A., BUCHT H. - Electron microscopy and renal function in amyloïdosis of the kidney.
Journ. Path. Bact. 1961 - 81-495.

BERO L.G. - Amyloïdosis : its clinical and pathological manifestations with a report of 12 cases.
Ann. Int. Med. 1957 - 46 - 931.

BOULET P., MIRANZE J. et coll. - Ponction-biopsie rénale et néphropathie Kalhérienne.
Journ.Urol. 1962 - 68 - 12 - 89.

BOUSSER J., VERNANT P., POISSON J. - Les néphropathies du myélome multiple.
Le Sang. 1950 - 62 - 50.

BRAUNSTEIN H., BUERGER L. - Etude des caractéristiques tinctoriales et histochimiques de la substance amyloïde.
Ann. J. Path. 1959. 35 - 4 - 791.

BRIGGS Major G. - Amyloïdosis.
Ann. Int. Med. 1961. 55 - 1943.

BROUET G., CHRETIEN J., LEGRAIN M. - Inventaire anatomo-clinique de l'amylose rénale dans un service de pneumo-phtysiologie.
Journ. Urol. Méd. et Chir. 64 - 557. Mai 1958

BRUN C., RAASCHOU F. - Kidney biopsies.
Am. Jour. Med. 1958. 24 - 676.

BUERGER L., BRAUNSTEIN H. - Senile cardiac amyloïdosis.
Amer. Jour. Med. mars 1960. 28 - 357.

CALKINS E., COHEN A.S., GITLIN D. - Immunochemical determinations of gamma globulin content of amyloïd.
Fed. Proc. 1958. 17 - 431.

CANIVET J., BENICHOU C. - Pathogénie de l'amylose rénale.
Rev. Praticien 1959. 9 - 12 - 1315.

CARBONARA A., MANCINI G., SCAFI M. - Studio immunoelettroforetico della sieroproteina nell'amiloïdosi sperimentale del cane.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. Août 1962. 38 - 345.

CARONE F., EPSTEIN F.H. - Nephrogenic diabetes insipidus caused by amyloïd disease.
Amer. J. Med. Sept. 1960. 29 - 539.

Case Records of Mass. Gen. Hosp.
New Engl. Jour. Med. 1960. 5 - 262.

CAUCHIE CH., KENIS Y. et coll. - Les manifestations rénales du myélome.
Journ. Urol. 1961. 1 - 41 - 1962.

CHRETIEN J., BAUSSAN P., ROUSSEL G. et ABELCOS D. - Installation rapide ou aggravation d'une amylose rénale après pleuro-pneumonectomie pour tuberculose.
Soc. Path. Rénale 1958. 62 - 565.

COHEN A.S., CALKINS E., LEVENE - Studies on experimental amyloïdosis. Analysis of histology and steining reactions of casein induced amyloïdosis in the rabbit.
Amer. Journ. Path. 1959. 35 - 971.

COHEN J. - La ponction-biopsie percutanée du rein.
Thèse Toulouse 1961.

CONTE M., WELTI J.J. et coll. - Maladie amyloïde primitive hépato-cardio-rénale.
Soc. Méd. Hôp. Paris. Mars 1958. 58 - 275.

COONS A.H., KAPLAN M.H. - Localisation of antigen in tissue cells.
Journ. Exp. Med. 1950. 91 - I.

CREYSSEL R., FINE J.M. - Quelques schémas de corrélation des données fournies par diverses techniques d'étude des protéines sériques.
Transfusion. 1959. 127.

DALHIN D.C. (cité par PALUS) - Secondary amyloïdosis.
Ann. Int. Med. 1949. 31 - 105.

DARDENNE P. - Les formes monosymptômatiques de la maladie amyloïde, leur diagnostic clinique et biologique.
Rev. Prat. 1959. IX. N° 12. 1267

DEGOS R. - Amyloïdose systématisée. Association à un myélome multiple des os.
Ann. Derm. et Syph. 1956. 83 - 361.

DEGOS R., GARNIER G., DELORT J., CIVETTE J., ANZEPY Ph. - Amyloïdose systématisée avec plasmocytose médullaire. Myosite amyloïde.
Soc. Franç. Derm. et Syphil. 1958. 68 - 65 - 240.

DUCROT H., HABIB R., SLAMO R., De MONTERA H. - Anatomie pathologique de l'amylose rénale. A propos de 14 Observations.
J. Urologie 1958. 9 - 64 - 515.

DUCROT H., MONTERA H., MERY J. Ph., RUEFF D. - La biopsie rectale est-elle la méthode de choix pour le diagnostic de la maladie amyloïde ?
J. Urol. Néphrol. 1961. 67 - 432.

DUGOIS P., CHATARD H., HOLLARD D. - Amyloïdose cutanéo-muqueuse et myélome.
Lyon. Méd. 94. 26 Avril 1962. 1033.

EHRICH - Nature of collagen disease.
Am. Heart. Journ. 1952. 43 - 121.

FABRE J. - Maladie de Hodgkin et amylose rénale.
Thèse 1958, n° 167. Lyon Janody 1958.

FARQUHAR M.G. - Communication au premier Congrès International de Néphrologie.
Evian 1960, p. 358.

FAURET Y. - A propos d'un cas d'amyloïdose systématisée avec infiltration plasmocytaire et épithélioma secondaire du foie.
Thèse Bordeaux 1960.

FENTEM Ph., TURNBERG LA., WORMSLEY KG. - Biopsy of the rectum as an aid to the diagnosis of amyloïdosis.
British Med. Jour. 10 febr. 1962. 5275 - 364

FINE J.M., MOUSSERON C. - Essai d'interprétation pathogénique des lésions glomérulaires observées au cours de l'évolution des néphropathies gravidiques.
Rev. Fr. Gyn. Obst. 1959. 11 - 679.

FREEDMAN P., PETERS Sh., KARK R.M. - Localisation of gamma globulin in the diseased kidney.
Arch. Intern. Med. 1960. 105 - 4 - 524.

FRIES D. - La ponction-biopsie rénale dans les syndromes néphrotiques.
Cahiers Méd. Lyon. 1961. 37 - 6 -361.

FRITEL D., LAGRUE G. - Les troubles du métabolisme lipidique dans les syndromes néphrotiques.
Rev. du Prat. 1959. IX - 6 - 633.

FRUHLING L., KEMPF J., PORTE A. - Structure et formation de la substance amyloïde dans l'amylose expérimentale de la souris.
C.R. Acad. Scien. Paris. 1960. 7 - 1385.

FRUHLING L., KEMPF J. et CHADLI A. - Les amyloïdoses dans les affections malignes à plasmocytes : les paramyloïdoses.
Anat. Path. Paris. 1962. 7 - 87.

GALLE P., HINGLOIS N., MONTERA H., HAMBURGER J. - Apport de la microscopie électronique à la connaissance du syndrome néphrotique.
Path. et Biol. Avril 1962. 7 - 8 - 645.

GAMELIN A., GAUBERT Y., FABRE J. - Amylose rénale au cours d'une maladie de Hodgkin. Protéinurie et radiothérapie.
J. Urol. 1958. 64. N° 9 - 552.

GEORGIADES D.E., ZAMBOURAS D.A., KALACONAS P. - Amylose monoviscérale de l'estomac: à propos d'un cas.
Presse Méd. Déc. 1961. 56 - 2607.

GIRARD M., PLAUCHU M., RAVOUX (Melle) - Amylose viscérale des tuberculeux pulmonaires chroniques.
Jour. Méd. Lyon 1949. 700 - 209.

GIRARD M., BERGER et coll. - Sur un cas de maladie amyloïde à forme hépatique apparemment primitive.
Lyon Méd. 1954. 16 - 329.

GOFSTEIN N. - Contribution à l'étude de l'amylose cardiaque primitive.
Thèse Paris 1959.

GOUYGOU C. - Le cadre nosologique des amyloses primitives.
Journ. Urol. 1958. 64 - 532.

GOUYOU C. - Les substances hyalines en pathologie rénale.
Path. Biologie 1961. 9 - 1941.

GOUYGOU C. - Etude par injection artérielle des altérations glomérulaires et vasculaires dans l'amylose rénale.
J. Urol. Méd. et Chir. 1958. 64. N° 9 - 576.

GOUYGOU C. - Substratum et conséquences anatomiques de l'amylose.
Rev. Praticien 1959. 9 - 12 - 1303.

HENRY Z., MOVAT MD., Ph. D. - The fine structure of the glomerulus in amyloïdosis.
A.M.A. Arch. Path. 1960. 69 - 323.

HIGGINS W., HIGGINS W. Jr - Primary amyloïdosis.
Am. J. Med. Scien. 1950. 220 - 610.

HILLEMAND P., LATASTE J., DELAVIERRE PH. - Candidose résistante à toute thérapeutique, compliquée d'abcès sous-cutanés et péri-anaux et d'une colite ulcéreuse. Mort par amylose.
Presse. Méd. Oct. 1962. 45 - 2126.

HIMBERT J. - Les cardiopathies amyloïdes.
Rev. Prat. 1959. 9 - 12 - 1283.

HIMBERT J., LENEGRE J. - Les cardiopathies amyloïdes : étude critique de 32 observations anatomocliniques récentes.
Soc. Méd. Hôp. Paris avr. 1959. 12 - 13 - 363.

HUGONOT R., DELONS S., MUFFAT M. - Contribution à l'étude des amyloses secondaires.
Sem. Hôp. Paris. 1961. 37. N°2. 118.

JACKSON A. - Amyloïdosis. Report of 3 cases.
Arch. Int. Med. 1954. 93. 494.

JARNUM - A new diagnostic test in amyloïdosis.
Lancet mar. 1960. 1. 1007.

KARK R.M., PIRANI CL., POLLACK V.E., MUERCKE RC., BLAINEY J.O. - The nephrotic syndrome in adults : a common disorder with many causes.
Am. Int. Med. 1958. 49. 751.

LABRO L. - De l'amylose rénale.
Thèse Toulouse 1933.

LAROCHE C., LAGRUE C. - Amylose secondaire. Etiologie et pathogénie.
Journ. Urol. Méd. Chir. 1958. 64. 9

LATTA H., MONNSBACH JFA - On the centrolobular of glomeruli.
1er Congrès Néphrologie. Genève-Evian 1960. P. 667

LAYANI F., GRABAR - Etude électrophorétique et immunologique de deux cas d'hyperplasie plasmocytaire avec hyper-gamma-globulinémie. Les plasmocytes médullaires sont-ils des producteurs d'anticorps ?
Le Sang. 21. 1. 62. 1950.

LE COULANT P., LEURET J.PH., TEXIER L., KERMAREC J. MALEVILLE J. et AUBERTIN J.- Un cas d'amyloïdose systématisée avec infiltration plasmocytaire et épithélioma secondaire du foie.
Presse Méd. avr. 1960. 68. 21. 820.

LEONARDI P., RUOL A. - Quelques résultats de la ponction-biopsie du rein.
Helvet. Med. Acta 1956. 23. 48.

LEREBOULLET J., ESCOUROLLE R. - Les formes nerveuses des paramyloïdes.
Rev. Prat. Mars 62. 12. 9. 891.

LEVI, VALENSI A., MOLINA C., MIGNERES J., AKONN G. - L'électrophorèse sur papier et le diagnostic de l'amylose chez les tuberculeux pulmonaires.
Rev. Prat. 1957. VII. 6. 641.

LINDEMAN RD., SCHEER RL., RAISZ LG. - Renal amyloïdosis.
Ann. Int. Med. 1961. 54. 883.

LINDSAY - The heart in primary systemic amyloïdosis.
Am. Heart Journ. 1946. 32. 419.

MAC MANUS JFA - Medical diseases of the kidney.
Philadelphie 1950. Lea and Febiger edit.

MARCHAL G., MALLET L. - Conceptions actuelles sur les myélomes multiples des os.
Le Sang 1950. 21. 1. 1.

MARIE J., LEVEQUE B. et DAVY C. - Amylose hépato-rénale primitive chez l'enfant.
Ann. Péd. Paris 14 nov. 1961. 8. 64. 489.

MATTHEWS W.H. - Amylose primitive systématisée.
Am. J. Méd. Sci. 1954. 228,317.

MERIEL P., DENARD Y., MOREAU G., SUC JM., PUTOIS J., REGNIER C. - La ponction-biopsie du rein.
Rev. Méd. Fr. 1959. 40. 303.

MERIEL P., MOREAU G., SUC JM., PUTOIS J., PALUS J. - Les néphropathies amyloïdes : étude histologique et électronique à propos de 9 observations.
Presse Méd. 24 mai 1961. N° 25. 69

MERIEL P., MOREAU G., GALINIER F., SUC JM. - Intérêt de la ponction aspiration-biopsie du rein dans le diagnostic de l'amylose.
Jour. Urol. Méd. Chir. 1958. 64. N° 9. 570.

MERIEL P., DENARD Y., MOREAU G., SUC JM., PUTOIS J. - La biopsie rénale. Technique et indications actuelles.
Bull. & Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris 1960. N° 15. 567.

MERIEL P., GALINIER F., MOREAU G., SUC JM et BONNOURE JP. - Manifestation rénale de la maladie périodique.
Jour. Urol. 1959. 65. 200.

MERY J.PH., PATTE D. - Le rein de la maladie périodique.
Actualités néphrol. hôp. Necker 1962. 151. Flammarion

MEULEMANS O. - Determination of total protein in spinal fluid with sulfato-sailcylic acid and trichloracetic.
Clin. Chim. Acta 1960. 5. 757.

MICHIELSON P. - La structure du glomérule normal et les bases morphologiques de la filtration.
Actualités néphrol. Hôp. Necker 1961. EMF

MIELLE A.V. - Etude critique de l'origine tuberculeuse de certaines amyloïdoses.
Thèse Paris 1961.

MILLIEZ P., LAROCHE C., WOLFROMM R., LAMARQ P., LAGRUE G. - Etude clinique, biologique et anatomique de trente et un cas d'amylose rénale.
Jour. Urol. 1958. 64. 544.

MILLIEZ P., LAROCHE C., LAMARQ P. et LAGRUE G. - Syndrome néphrotique amyloïde et maladie périodique.
Sem. Hôp. Paris, mars 1961. 775.

MIROUZE J., PAGES A. et MION CH. - Néphrose amyloïde au cours d'une singulière dermatomyosite aiguë récidivante.
Jour. Urol. et Néph. 1962. 1. 152.

OLMER J., ABIGNOLI E., PAYAN H., MURATORE R. - A propos de l'amylose primitive.
Presse. Méd. mai 1952. 60. 33. 722.

OLMER J., MONGIN M. - Les amyloses primitives.
Rev. Pratic. 1959. 9. 12. 1293.

OSSERMAN E.F. - Amyloïdosis, tissue proteinosis, gamma loïdosis.
Ann. Int. Med. 1961. 55. 6. 1033.

PALUS J. - Contribution à l'étude de l'amylose rénale.
Thèse Toulouse 1960.

PICARD R., HOREAU J., GUILLON J., KERNEIS J. et ROBIN C. - Réticulo-plasmocytome solitaire du méso-colon transverse avec amylose locale et générale. Guérison apparente 2 ans après l'exérèse.
Presse. Méd. nov. 1960. 68. 52. 2002.

PICARD R. and coll. - Amyloïdose spléno-hépatique et cancer du rein. Etude de la plasmocytose locale et des lésions réticuliniques.
Presse Méd. Sept. 1960. 68. 42. 1541.

POTVILIEGE P., GREGOIRE Fr., MALMENDIER CL., DESCLIN L., LAMBERT PP. - Un cas d'amyloïdose rénale d'étiologie inconnue.
Jour. Urol. Méd. Chir. 1958. 64. 3. 148. 56

PUTOIS J. - Structure et ultrastructure du rein normal et pathologique.
Thèse Toulouse 1959.

RAMBERT P., VALTY J. - Circonstances d'apparition et aspect clinique de la maladie amyloïde secondaire classique.
Rev. Prat. 1959. 9. 12. 1263.

SALLMAN L., KAUFMAN H. and col. - Primary amyloïdosis.
Ann. Int. Med. Mars 1960. 52. 668.

ROSENBLATT M.B. - Amyloïdosis and amyloïd nephrosis.
Am. Med. Sci. 1933. 186. 558.

ROSENBLATT M.B. - Recovery from generalized amyloïdosis secondary to pulmonary tuberculosis. Report of a case.
Arch. Int. Med. 1936. 57. 562.

RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMET J. - Polyarthrite chronique évolutive et amylose.
Rev. Rhum. 1959. N° 10. 588.

RULLIERE R. - Les amyloïdoses cardiaques.
Presse Méd. 1962. 36. 1704.

SAMARCQ P., LAGRUE G., ALLAR M. - Confrontations anatomocliniques et anatomobiologiques au cours des syndromes néphrotiques.
Path. et Biol. Avril 1962. 7 . 8. 661.

SMITHIES O. - Zone electrophoresis in starch gel : groupe variations in the serum proteins of normal human adults.
Bioch. J. 1955. 61. 625.

SPIRO D. - The structural basis of proteinuria in man. Electron microscopie studies of renal biopsi specimens from patients with lipid nephrosis, amyloïdosis, and subacute and chronic glomerulonephritis.
Amer. Jour. Pathol. 1959. 35. 1. 27.

TEILUM G. - Modifications histochimiques des cellules réticulo-endothéliales et pathogénie de l'amylose.
IXe Congrès Inter. Mal. Rhum. Toronto 1958.

THIERY J.P., CAROLI J. - Etude comparative en microscopie électronique de l'amylose hépatique primaire humaine et de l'amylose expérimentale de la souris.
Rev. Int. Hépat. 1962. 12. 207.

THIERY J.P., CAROLI J. - Etude au microscope électronique de l'amylose hépatique primaire de l'homme.
Sem. Hôp. Paris. Janv. 1961. 37. 1. 29.

TRAEGER J., FRIES D. - La ponction-biopsie rénale.
Rev. Lyon. Méd. Nov. 61. 10. 17. 3.

TRAEGER J., FAVRE-GILLY, FRIES D., FREYCON M.T., THOUVEREZ - Amylose primitive à localisations multiples en particulier cardiaque.
Lyon Méd. Juil. 1960. 28. 59. 76.

TRAEGER J. - Les néphropathies amyloïdes.
Rev. du Prat. 1959. 9. 12. 77

De VAUX, ST-CYR CH. et HERMAN G. - Etude par chromatographie sur D.E.A.E. cellulose et par analyse immunoélectrophorétique de la protéinurie de certaines néphropathies.
Jour. Urol. et Néph. 1962. 1. 99.

VASQUEZ J.J., DIXON F.J. - Immunohistochimical analysis by the fluorescence technique.
J. Exp. Med. 1956. 104. 727.

VERNIER D. - A morphological basis of glomerular ultrafiltration.
1er Congrès Intern. Nephro. Genève-Evian 1960. 370.

WAGNER B.M. - Nature of amyloïd.
Fed. Process. 1958. 17. 464.

WERTHER J.L., SCHAPVIA A., RUBENSTEIN O. and JANOWITZ H.D. - Amyloïdosis in Regional Enteritis. Report of five cases.
Amer. Journ. Med. 1960 N° 3. 416.

ZUCKERBROD M., ROSENBERG B. et KAYDEN H.J. - Renal insuffisiency and hypertension associated with secondary amyloïdosis.
Amer. Journ. Med. 1956. N° 21. 227.

-=-=-=-=-=-